

THESIS

TÜBINGEN

1967

Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen

Ehem. Direktor: Professor Dr. Ludolph Fischer

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Neuere Erkenntnisse
über Epidemiologie und Therapie der
Wuchereria bancrofti- und der
Brugia malayi-Infektion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Elisabeth Ising
aus Berlin

1967

8904



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr. Ludolph Fischer

Neuere Erkenntnisse
über Epidemiologie und Therapie der
Wuchereria bancrofti- und der
Brugia malayi-Infektion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Elisabeth Ising
aus Berlin

1967

Dekan:

. Professor Dr. W. Schneider

Berichterstatter:

Professor Dr. L. Fischer

Inhaltsverzeichnis

A. <u>Einleitung</u>	 1
Krankheitserklärung	
Verbreitung	
Geschichtliches	
B. <u>Pathogenese</u>	 2
I. Das Eindringen der metacyclischen Larven in den Menschen	 2
II. Die Entwicklung der metacyclischen Larven zu adulten Würmern	 3
III. Die pathologischen Wirkungen der adulten Würmer auf den Menschen	 4
IV. Die pathologischen Wirkungen der Mikro- filarien auf den Menschen	 6
C. <u>Epidemiologie</u>	 6
I. Klimatische Faktoren	 6
II. Der Einfluß von Verstädterung und Umsied- lung auf die Ausbreitung der Filariasis	 7
III. Haus- und Waldtiere als Infektionsreservoir	 8
IV. Die wichtigsten übertragenden Mücken, ihre Verbreitung, Brut- und Stechgewohnheiten	 10
1. Culex-Arten	 10
2. Aedes-Arten	 13
3. Anopheles-Arten	 15
4. Mansonia-Arten	 17
V. Beziehung zwischen Mücken und Parasiten	 21
1. Aufnahme der Mikrofilarien durch die Mücken	 21
2. Entwicklung und Wanderung der Parasiten in den Mücken	 22
3. Gegenseitige Beeinflussung von Mücken und Parasiten	 24
D. <u>Klinik</u>	 25
I. Frühe Symptome	 26
II. Tropische Eosinophilie	 27
III. Späte Manifestationen	 27
IV. Komplikationen	 28

E. <u>Diagnose</u>		29
I. Mikrofilarien-Nachweis		29
II. Nachweis von adulten Filarien		34
III. Klinische Kennzeichen		35
IV. Hautteste		35
V. Komplementbindungsreaktion		37
F. <u>Therapie</u>		38
I. Chemotherapie		38
1. Arsen und Antimon		38
a.) Mel W		38
b.) MSbB		40
2. Hetrazan		41
a.) Wirkung auf die Mikrofilarien		41
b.) Wirkung auf die adulten Würmer		43
c.) Wirkung auf die klinischen Symptome		44
d.) Dosierung		45
e.) Nebenreaktionen und ihre Behandlung		46
II. Behandlung der Elephantiasis		48
1. ACTH und Cortisonderivate		48
2. Hyaluronidase		48
3. Natriumfluorid		49
4. Bandagierung und chirurgische Maßnahmen		49
G. <u>Prophylaxe</u>		49
I. Hetrazan-Behandlung		49
II. Beseitigung der Mücken		49
1. Sanierung		49
2. Chemische Bekämpfung		50
3. Biologische Bekämpfung		51
H. <u>Zusammenfassung</u>		52
J. <u>Literaturverzeichnis</u>		55

A. Einleitung

Die *Wuchereria bancrofti*-Infektion und die *Brugia malayi*-Infektion sind in den Tropen und Subtropen verbreitete Erkrankungen des Menschen. Sie werden durch Filarien hervorgerufen, fadendünne, extrem lange Würmer, die zur Klasse der Nematoden gehören. Die Filarien vermehren sich in ihren Hauptwirten durch lebend geborene Mikrofilarien, die von Arthropoden beim Blutsaugen aufgenommen werden. In diesen Zwischenwirten entwickeln sich die Mikrofilarien zu sog. metacyclischen Larven (ML). Die ML, auch infektiöse Larven genannt, werden durch einen neuerlichen Stechakt wiederum auf den Hauptwirt übertragen, um in ihm zum adulten Wurm heranzuwachsen.

Die Filariasis *bancrofti* ist weit verbreitet und findet sich sowohl in Amerika, als auch in Afrika, Asien, Australien und im pazifischen Raum. Nach Angaben von MANSON-BAHR (1959) wird sie auf der östlichen Halbkugel zwischen dem $41.^{\circ}\text{N}$ (Barcelona) und dem $28,8^{\circ}\text{S}$ (Brisbane), auf der westlichen Halbkugel zwischen dem $33.^{\circ}\text{N}$ (Charleston) und dem $32.^{\circ}\text{S}$ (Rio Grande do Sul) angetroffen. Nach dem Auftreten der Mikrofilarien im Blut des Hauptwirtes unterscheidet man eine nächtlich periodische und eine nicht-periodische *Wuchereria*-Art. Die nicht-periodische Art wurde früher ebenfalls als *W. bancrofti* bezeichnet. Später faßte man sie jedoch als besondere Art auf und nannte sie *W. pacifica*, da man sie nur im pazifischen Raum findet (MANSON-BAHR 1941 zitiert nach MANSON-BAHR 1959, PIEKARSKI 1954). *W. bancrofti* und *W. pacifica* unterscheiden sich sowohl morphologisch, als auch durch die sie übertragenden Mücken. *W. bancrofti* wird hauptsächlich durch *Culex*- und *Anopheles*-Mücken übertragen, während die Überträger von *W. pacifica* vorwiegend *Aedes*-Mücken sind. Östlich des $170.^{\circ}\text{östl. L.}$ (Buxton-Linie) wird nur *W. pacifica* angetroffen (MANSON-BAHR 1959, KESSEL et al. 1962). *Brugia malayi* hingegen kommt nur in Asien vor und findet sich dort zwischen dem $75.^{\circ}\text{östl. L.}$ und dem $140.^{\circ}\text{östl. L.}$ (EDESON 1962). Die Infektion mit *B. malayi* findet sich vorwiegend bei Bewohnern ländlicher Gebiete. In Malaya wurden zwei Formen von

B.malayi gefunden, eine periodische (vorwiegend in Penang und Kedah) und eine sub-periodische, die früher als semi-periodische Form bezeichnet wurde (vorwiegend in Ost-Pahang). Letztere Form wurde vor kurzem auch auf den Philippinen nachgewiesen (CABRERA et al. 1964). Die Zahl der Filariasis-Infektionen (W.bancrofti- und B.malayi-Infektion zusammen) wurde 1947 in der ganzen Welt auf 189 Mill. geschätzt (STOLL zit. n. NAUCK 1962).

Die durch Filariasis bewirkte Elephantiasis wurde schon früh beobachtet und ist damals als "Elephantiasis arabum" bezeichnet worden. Hingegen verstand man unter "Elephantiasis graecorum" mehr die Lepra. Die indische medizinische Literatur versteht unter "Sli pada" in der Hauptsache Elephantiasis bei Filariasis. Auf vielen Inseln des Pazifik war Elephantiasis offensichtlich seit frühesten Zeiten, lange vor der Ankunft der Europäer, zu finden. Schon Kapitän James Cook berichtete um 1785 von schmerzlosen Schwellungen bei Eingeborenen und Wilson erwähnte um 1799 einwandfrei Elephantiasis und betonte zugleich die Tatsache, daß diese Menschen trotz enormer Vergrößerung der Beine ohne allzu große Beschwerden gehen konnten (HOEPPLI 1957).

Mikrofilarien von W.bancrofti wurden erstmals 1863 von M.Demarquay in der Hydrozelenflüssigkeit gefunden und beschrieben. Die Arbeit von M.Demarquay wurde jedoch nicht genügend bekannt. O.Wucherer fand 1866 ebenfalls Mikrofilarien von W.bancrofti und der Wurm wurde dann nach ihm benannt. Bancroft fand 1876 den ersten adulten Filarienwurm, ein Weibchen, in einem Lymphabszess; Brown 1888 den ersten männlichen Filarienwurm (MANSON-BAHR 1959). Mikrofilarien von Brugia malayi wurden erstmals 1927 von Brug in Indonesien entdeckt und beschrieben; adulte Würmer von B.malayi fanden als Erste Rao und Maplestone in Indien und 1941 Bonne und Mitarbeiter in Indonesien (EDESON 1962).

B. Pathogenese

I.) Das Eindringen der metacyclischen Larven (ML) in den Menschen. Unter natürlichen Bedingungen werden die ML durch die Biegung des Rüssels während des Stechaktes veranlaßt, die

Mücke zu verlassen. ML können aber auch spontan aus dem Stechrüssel der Mücken entweichen (YAMADA und KOMORI zit. n. MANSON-BAHR 1959). Die ML verlassen dabei die äußerste Spitze der Labellen des Labiums, der Stechrüsselscheide. Die Annahme, daß die Larven durch die zwischen den beiden Labellen liegende - während des Stechaktes womöglich zerreißende - Dutton-Membran ausbrechen, konnte durch Beobachtungen nicht bestätigt werden (MANSON-BAHR 1959). ML, die aus dem Rüssel der Mücke entfernt wurden, können die intakte Haut durchbohren, wenn genügend Feuchtigkeit vorhanden ist. Diese Beobachtungen konnte MANSON-BAHR (1959) durch eigene Untersuchungen bestätigen. Die ML rufen im Unterhautgewebe des Wirtes zunächst keine erkennbaren Reaktionen hervor (MANSON-BAHR 1959).

II.) Die Entwicklung der ML zu adulten Würmern von *W.bancrofti* ist nach bisherigen Erfahrungen nur im Menschen möglich und daher schwer zu erforschen. Die ML von *B.malayi* und *Loa loa* hingegen können sich auch in bestimmten Tieren entwickeln. Unreife, sich entwickelnde Larven von *W.bancrofti* werden hauptsächlich in den Lymphgefäßen gefunden, die die Arteria spermatica und den Samenstrang, bzw. die Ovarialgefäße begleiten. Hier werden später auch die adulten Würmer vorzugsweise angetroffen (ROMITI 1956).

Die ML von *W.bancrofti* benötigen sicher weniger als ein Jahr, um sich zu adulten Würmern zu entwickeln (MANSON-BAHR 1959). WARTMANN (1947) fand adulte Würmer von *W.bancrofti* im Biopsie-Material innerhalb von drei Monaten nach der ersten Infektionsmöglichkeit. Die adulten Würmer von *W.bancrofti* sind fadenförmig, von weißlicher Farbe - manchmal leicht bräunlich - und gleichen etwa einem Pferdehaar. Das adulte Weibchen hat eine Größe von $85 \times 0,24 - 0,28$ mm; das Männchen ist bedeutend kleiner und dünner als das Weibchen und hat eine Größe von etwa $45 \times 0,1$ mm. Es kann sogleich mit dem bloßen Auge an seinem spiralig aufgerollten Schwanz erkannt werden. FAIN, der afrikanische Würmer von *W.bancrofti* im Kongo-Gebiet untersuchte, fand geringere Maße: $74 \times 0,176$ mm für die Weibchen; $38 \times 0,1$ mm für die Männchen (FAIN zit. n. MANSON-BAHR 1959). Die adulten Würmer von *W.pacifica* sind nach Untersuchungen von BUCKLEY (zit. n. MANSON-BAHR et al. 1952) insgesamt etwas kleiner und

scheinen sich auch durch die Gestalt des Schwanzes und die Form der Mundöffnung von den adulten Würmern von *W.bancrofti* etwas zu unterscheiden. Ob die gefundenen Unterschiede konstanter Natur sind, muß durch weitere Untersuchungen festgestellt werden. GALLIARD et al. (1953) z.B. konnten bei ihren Untersuchungen die von Buckley gefundenen Merkmale der adulten Würmer von *W.pacifica* nicht bestätigen.

Bereits während der Wanderung der ML kommt es - offensichtlich durch Toxinabsonderung der unreifen Parasiten - zu Gewebsreaktionen, bestehend in schmerzhaften, flüchtigen und geringen Schwellungen an Armen und Beinen, gefolgt von Rigor und Fieber (MANSON-BAHR 1959). Bei der Filariasis bancrofti entstehen anschließend Funikulitis, Orchitis, Epididymitis und Hydrozele als Reaktion der Lymphgefäße dieser Organe, die - wie oben ausgeführt - der bevorzugte Aufenthaltsort dieser Parasiten sind.

Die Entwicklung der ML von *B.malayi* (- damals noch als *Wuchereria malayi* bezeichnet -) wurde von EDESON et al. (1959a) an Katzen untersucht, die experimentell infiziert wurden. Die ML bewegten sich in der Katze sehr schnell vorwärts. Es blieb jedoch unklar, ob sie entlang den Lymphgefäßen oder im Gewebe wandern. Die ML entwickelten sich dann in Lymphgefäßen, insbesondere der Leistengegend und wurden innerhalb von 75 Tagen geschlechtsreif. Die Weibchen jedoch nahmen noch zehn Monate lang an Größe zu. Die adulten Würmer von *B.malayi* sind kleiner als die adulten Würmer der beiden *Wuchereria*-Arten; die Weibchen sind bis zu 60 mm lang und bis zu 0,19 mm dick; die Männchen haben eine Größe von 22 - 25 x 0,09 mm.

III.) Die pathologischen Wirkungen der adulten Würmer von *W.bancrofti*, *W.pacifica* und *B.malayi* auf den Menschen beginnen bereits während der Entwicklung der Parasiten (s.o.) und sind einmal allergischer Natur, zum anderen Folge der Lymphstauungen. Die Kennzeichen des allergischen Stadiums, welches der ersten Infektion folgt und gewöhnlich bei jeder weiteren Infektion erneut auftritt, sind u.a. Lymphangitis und Lymphadenitis; bei der Infektion mit *W.bancrofti* auch Funikulitis und Orchitis (MANSON-BAHR 1959). In diesem Stadium werden bei Probeexcisionen ähnliche Veränderungen gefunden, wie sie als Reaktion auf *D.immitis*-

Antigen bei Experimenten angetroffen wurden (MICHAEL 1945). Die histologischen Veränderungen bestehen in einer Hyperplasie der Lymphfollikel und des Endothels mit eosinophiler Infiltration und allgemeinem Ödem der Lymphdrüsen und Lymphgefäße (THOMPSON und RIFKIN 1945). In vielen Fällen sind adulte Würmer tatsächlich in den Lymphknoten zu finden; aber offensichtlich ist das pathologische Bild nicht von der Anwesenheit der Würmer abhängig. Die gleichen pathologischen Veränderungen fanden sich auch in Lymphknoten, die keine adulten Würmer oder Mikrofilarien enthielten.

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer granulösen Reaktion in der Lichtung und den Wandungen der Lymphgefäße und Lymphknoten mit Proliferation von Makrophagen und der Bildung von kleinen epitheloidzelligen Herden. Degenerierte Filarien können abgebaut und unerkennbar werden (sog. "Tuberkuloide Fokalgranulome", da das Zentrum aus rosafarbenem käsig-nekrotischem Material besteht mit strahlenförmig angeordneten Makrophagen). In der Peripherie der tuberkuloiden Fokalgranulome können Ansammlungen von spindelzelligen Fibroblasten vorhanden sein. Späterhin kann es zu einer generalisierten retikuloendothelialen Hyperplasie mit unregelmäßiger Fibrose kommen. Die Lymphgefäße können zu einem fibrösen Strang umgewandelt werden ("Obliterierende Endo-Lymphangitis"), und die sich entwickelnde Fibrose ist dann das vorherrschende Charakteristikum der Pathologie. Die Folge dieser zuletzt genannten - ursächlich auf die Allergie zurückzuführenden - Gewebsveränderungen sind dann die Lymphstauungssymptome, wie Chylurie, Lymphurie, Chylocele, Lymphocoele, chylöser Ascites und vor allem Elephantiasis (ABEN ATHAR 1951). In den geschädigten Geweben kann es leicht zu sekundären Streptokokken- und Staphylokokken-Infektionen kommen. Diese sind also nicht - wie früher angenommen wurde - die Ursache der Krankheitserscheinungen. Interessant ist die Tatsache, daß eine große Anzahl infizierter Personen überhaupt keine Krankheitserscheinungen aufwies.

Die adulten Würmer werden bei Temperaturerhöhungen aktiver und wandern dann aus den tief liegenden Lymphgefäßen in die oberflächlichen des Samenstranges aus. Die Vitalität der Filarien ist groß, sie können z.B. noch 12 Std. nach dem Tod ihres Wirtes lebend aufgefunden werden. Die Lebensdauer der adulten

Würmer von *W.bancrofti* beträgt im Wirt etwa 17 Jahre (MANSON-BAHR 1959); ihre abgestorbenen - nicht resorbierten - Teile können verkalken. WISE (zit. n. MANSON-BAHR 1959) fand als erster diese verkalkten Teile von *W.bancrofti* in einem Nierenbecken. Doch auch an anderen Stellen im Körper - besonders in Lymphknoten - können diese verkalkten Würmer oder Wurmteile gefunden werden.

IV.) Die pathologischen Wirkungen der Mikrofilarien auf den Menschen. Die Mikrofilarien von *W.bancrofti* haben eine durchschnittliche Größe von $244-296\mu \times 7\mu$ (MANSON-BAHR 1959). Sie sind von einer Scheide, der in die Länge gestreckten Eihaut, umgeben, die beträchtlich länger ist als ihr Körper, und in der sie auf und ab gleiten. Die Mikrofilarien von *B.malayi* sind kleiner - etwa 200μ lang - und ebenfalls bescheidet. In der Hauptsache werden die Mikrofilarien im Blut des Menschen gefunden; doch sind sie gelegentlich auch an anderen Orten im Körper nachweisbar (s. Abschnitt E,I).

Normalerweise üben die Mikrofilarien keine besonderen pathologischen Wirkungen auf den Menschen aus (RODHAIN 1949, MANSON-BAHR 1959). Werden allerdings durch eine Hetrazan-Behandlung innerhalb kürzester Zeit riesige Mengen von Mikrofilarien zerstört, so kann es zu allgemeinen anaphylaktischen Reaktionen kommen. Diese sind um so geringer, je langsamer die Mikrofilarien abgetötet werden und je geringer ihre Menge war (RODHAIN 1949). Gelangten Mikrofilarien durch Blutübertragung in nicht-infizierte Personen, so blieben sie etwa 14 Tage am Leben und behielten ihre ursprüngliche Periodizität bei (KNOTT zit. n. MANSON-BAHR 1959). Krankheitssymptome treten dabei nicht auf (GÖNNERT zit. n. PIEKARSKI 1954). Diaplazentar übertragene Mikrofilarien riefen ebenfalls keine Krankheitssymptome hervor. Sie waren bei Nachuntersuchungen im Blut der Neugeborenen nicht mehr nachzuweisen (NEVES et al. 1962 und 1964). Abgestorbene Mikrofilarien können - wie die adulten Würmer - verkalken.

C. Epidemiologie

I.) Klimatische Faktoren. Die Verbreitung der Filariasis *bancrofti* hängt von einer hohen Durchschnittstemperatur und einer hohen relativen Luftfeuchtigkeit ab. So wurde von RACHOU

(1957) eine Jahresdurchschnittstemperatur von über 17°C, eine relative Luftfeuchtigkeit von 80% und ein jährlicher Niederschlag von 1300 mm (jeweils Jahresdurchschnittsangaben) als kennzeichnend für endemische Herde festgestellt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen SUBRAMANIAM et al. (1958) in Indien: während der Monsun-Monate Juni bis Oktober waren bei einer relativen Feuchtigkeit von 80% besonders viele Parasiten in *Culex fatigans* nachweisbar. Die meisten Parasiten fanden sich in *C. fatigans* im Juni, als die relative Luftfeuchtigkeit 92% betrug (SUBRAMANIAM et al. 1958). Sank die Temperatur unter 16°C, so waren sämtliche Larven-Stadien von *W. bancrofti* nicht fähig in *Culex pipiens pallens* zu überleben (OMORI 1958). Die aktiv wachsenden Larven des II. Stadiums, die am wenigsten gegenüber niedrigen Temperaturen resistent erschienen, neigten unter diesen Bedingungen dazu, sich aufzulösen. Larven des I. Stadiums (unbescheidete Mikrofilarien) und ML (letztere sind - wie OMORI (1962a) feststellte - am widerstandsfähigsten gegen Kälteeinwirkungen) werden nach dem Absterben durch niedrige Temperaturen oft in schwarzem "Chitin" eingekapselt gefunden.

Es kann jedoch auch einmal eine Filarieninfektion außerhalb der üblichen Verbreitzungszone stattfinden. So fanden ROSENBLATT et al. (1962) zwei tote adulte Filarien-Weibchen und ein Männchen in einer Inguinallymphdrüse eines Patienten, der sich nur im Nordosten der USA und im benachbarten Kanada aufgehalten hatte. Die Würmer gehörten zu einer *Wuchereria*-, *Brugia*- oder *Brugia*-ähnlichen Filarienart.

II.) Der Einfluß von Verstädterung und Umsiedlung auf die Ausbreitung der Filariasis. Die Ausbreitung der durch *Culex fatigans* übertragenen Filariasis wird in vielen Gebieten durch die Verstädterung begünstigt. Diese läßt infolge ungenügender Wasser- und Abwasser-Sanierung neue Mücken-Brutplätze entstehen. So fanden NAIR et al. (1960) bei Kontrolluntersuchungen in Kerala (Indien) im Vergleich zu früheren Überprüfungen als Folge der Verstädterung eine Zunahme der Filariasis *bancrofti* und einen Rückgang der Filariasis *malayi* (s. auch INDIAN COUNCIL of MED. RES. 1961). Auch an eine Ausbreitung der Filariasis *bancrofti* durch Umsiedlung und Einwanderung von Menschen, die Mikrofilarien von *W. bancrofti* in ihrem Blut haben, muß gedacht

werden. So scheint *W.bancrofti* in Thailand nicht endemisch zu sein (IYENGAR 1953). Die reichliche Anwesenheit von *C.fatigans* ist aber günstig für eine Ausbreitung von *W.bancrofti*, wenn dieser Parasit von anderen Ländern her eingeschleppt wird. Es wird daher eine prophylaktische Bekämpfung der *C.fatigans*-Mücken empfohlen (IYENGAR 1953, TRISTAN et al. 1963).

Des öfteren kam es nach der Umsiedlung von Menschen, die Mikrofilarien in ihrem Blut hatten, zum allmählichen, spontanen Aussterben der Infektion. In den USA war, wie COGGESHALL (1946) erwähnte, die Filariasis bancrofti während der Sklaven-Importationen in einigen Südstaaten häufig anzutreffen. Nach Beendigung der Importationen jedoch war die Krankheit nicht imstande weiter zu existieren, verringerte sich und verschwand völlig im Jahre 1925. Ein ähnliches Auftreten und zeitweiliges Bestehen fand sich in Australien. Auch in Israel waren bei einer Gruppe von jüdischen Einwanderern aus Indien etliche Mikrofilarien-Träger, und einige der in ihren Wohnungen gefangenen *Culex molestus*-Mücken waren mit *W.bancrofti* infiziert. Experimente bestätigten, daß *Culex molestus* die Filariasis bancrofti erfolgreich übertragen kann. Nach Behandlung mit Hetrazan konnten aber bei Kontrolluntersuchungen kaum noch Infektionen bei den Einwanderern nachgewiesen werden (DAVIES 1961). Es ist also nicht anzunehmen, daß eine Weiterübertragung der Filariasis in Israel tatsächlich stattgefunden hat. Die Bedingungen sind offensichtlich in vielen Teilen des Landes für eine Filarien-Übertragung ungünstig, und man hofft durch Massenbehandlung die Infektion restlos zu beseitigen.

III.) Haus- und Walddtiere als Infektionsreservoir. Mikrofilarien, die von den *B.malayi*-Mikrofilarien nicht zu unterscheiden waren, wurden von POYNTON und HODGKIN 1939 (zit. n. EDESON et al. 1955) in einem Affen (Kra monkey) in Malaya gefunden; Versuche, Affen mit Larven von menschlichen *B.malayi*-Parasiten zu infizieren, waren jedoch nicht erfolgreich. Auch EDESON et al. (1955) fanden in Malaya *B.malayi*-gleiche Mikrofilarien in Affen, sowie in einigen anderen Wald- und Haustieren. Die bei diesen Tieren gefundenen erwachsenen Würmer gehörten jedoch zu zwei verschiedenen Arten, von denen die eine Wurmart mit *B.malayi* identisch zu sein schien. Die andere Wurmart, die natürlicherweise

nicht beim Menschen gefunden wurde, erhielt den Namen *Brugia pahangi* (BUCKLEY et al. 1956). Die Mikrofilarien und die in den Überträger-Mücken gefundenen ML dieser beiden Wurmart konnten nicht von einander unterschieden werden. Die beiden Wurmart bevorzugten jedoch zur Entwicklung verschiedene Mücken. *B. pahangi* wird in der Natur hauptsächlich durch *Mansonia annulata* übertragen; experimentell hat sich *Armigeres obturbans* als Überträger bewährt. *Mansonia dives* kommt gleichfalls als übertragende Mücke in Frage; jedoch entwickelt sich in ihr vorzugsweise *B. malayi*, seltener *B. pahangi* (EDESON et al. 1958b, WILSON 1961).

Die erfolgreiche experimentelle Übertragung von *B. malayi* auf Katzen - ausgeführt von EDESON et al. (1957) - bestätigt den Verdacht, daß ein Infektionsreservoir in Tieren besteht. Im Gegensatz zu der Leichtigkeit mit der *B. malayi* auf Katzen übertragen werden kann, ist es jedoch - wie EDESON et al. (1958b) erneut feststellten - schwierig, Affen zu infizieren. Die Tatsache, daß die Katzen eine dauernde Zunahme der Zahl der Mikrofilarien im peripheren Blut aufwiesen, zeigt an, daß die Infektion anhaltend und nicht nur vorübergehend ist. Versuche, den Menschen mit den auf einen Affen und anschließend auf eine Katze übertragenen menschlichen *B. malayi*-Parasiten erneut zu infizieren, gelangen nicht, d.h. es kam nicht zur Entwicklung von Mikrofilarien, während klinische Anzeichen einer Filariasis, wie Lymphangitis, Lymphadenitis und Ödem des beimpften Gliedes auftraten (EDESON et al. 1960).

Die sub-periodische Form von *B. malayi* ist leichter auf Tiere zu übertragen, als die periodische Form und die Fortdauer der so erhaltenen Infektion zeigt an, daß zumindest einige der natürlicherweise gefundenen tierischen Infektionen ein Infektionsreservoir für den Menschen darstellen (WILSON et al. 1958, WILSON 1961). Dafür sprechen auch die etwas enttäuschenden Ergebnisse der medikamentösen Behandlung der sub-periodischen Filariasis *malayi* in Pahang. In Kedah und Penang hingegen, wo die periodische Form von *B. malayi* im Menschen gefunden wird, waren *Brugia*-Infektionen in Tieren selten; medikamentöse Behandlung hatte guten Erfolg. In Gebieten, wo der Mensch frei von Filariasis ist, sind *Brugia*-Infektionen in Tieren äußerst selten.

Die oben erwähnten - bisher natürlicherweise nicht beim Menschen gefundenen - *B.pahangi*-Parasiten konnten von EDESON et al. (1960) auf einen Menschen übertragen werden. Die Identifizierung wurde bestätigt durch Mücken-Saug-Experimente und anschließende experimentelle Übertragung auf eine Katze, bei der später ein adultes Männchen von *B.pahangi* gefunden wurde. *B.pahangi* muß daher als potentiell infektiös für den Menschen angesehen werden. Kompliziert wird das Problem des natürlichen Reservoirs noch weiter dadurch, daß sich beide Parasiten, *B.pahangi* und *B.malayi*, im gleichen Gebiet in Haus- und Wildtieren finden.

Auch in anderen Ländern wurden *B.malayi*-ähnliche Mikrofilarien gefunden, ohne daß bisher in allen Fällen eine Identifizierung der adulten Würmer möglich war. So fanden PATTANAYAK et al. (1956) *B.malayi*-gleiche Mikrofilarien in Hauskatzen in Indien, DISSANAIKE et al. (1961) Mikrofilarien des *Brugia*-Typs bei einem Hasen auf Ceylon, JAYEWARDENE (1961) gleichfalls auf Ceylon Mikrofilarien einer *Brugia*-Art bei Hunden. Falls sich die dazu gehörigen adulten Würmer als *B.malayier*weisen, müssen die entsprechenden Tiere als mögliches Infektionsreservoir für den Menschen angesehen werden. Mikrofilarien von *B.malayi* (sub-periodische Form) wurden auch von CABRERA et al. (1964) auf den Philippinen (Insel Palawan) bei Menschen und Hauskatzen gefunden.

Die übrigen der Gattung *Brugia* zugerechneten bisher bekannt gewordenen Parasiten, wie z.B. *Brugia patei* auf der Insel Pate bei Kenya - gefunden von NELSON und HEISCH (1957) - wurden bisher nur bei Tieren gefunden, die keine Bedeutung als Infektionsreservoir für den Menschen zu haben scheinen. Da sich jedoch *B.patei* wie *W.bancrofti* in *Anopheles gambiae* entwickelt, können die tierischen und menschlichen Filarien-Larven bei der Untersuchung dieser Mücken möglicherweise verwechselt werden (LAURENCE et al. 1961).

Ein tierisches Reservoir für *W.bancrofti* wurde bisher nicht gefunden. Versuche, *W.bancrofti* experimentell auf Katzen und Affen zu übertragen, waren erfolglos (LAING et al. 1961).

IV.) Die wichtigsten übertragenden Mücken, ihre Verbreitung, Brut- und Stechgewohnheiten.

1.) Culex-Arten. Culex pipiens fatigans ist in vielen Ge-

bieten der Hauptüberträger von *W.bancrofti*, so z.B. in Indien (INDIAN COUNCIL of MED. RES. 1961), Brasilien (RACHOU et al. 1954a) und Mittelamerika. Doch auch in anderen Gebieten ist *C.p.fatigans* mit an der Übertragung und Verbreitung der Filariasis bancrofti beteiligt. Das Verbreitungsgebiet von *C.p.fatigans* deckt sich nicht unbedingt mit der Verbreitung von *W.bancrofti*. Auf den pazifischen Inseln, auf denen *W.pacifica* vorkommt, wird *C.p.fatigans* gelegentlich in großer Zahl angetroffen. *W.pacifica* wird jedoch nur selten von *C.p.fatigans* übertragen. Experimente bestätigten, daß *C.p.fatigans* für *W.pacifica* wenig empfänglich ist, *W.bancrofti* aber sehr bereitwillig überträgt (BYRD et al. 1945 zit.n. MANSON-BAHR 1959, ROSEN 1955). In Malaya, wo es eine ländliche und eine städtische Form der Filariasis bancrofti gibt, erwies sich *C.p.fatigans* als sehr wirksamer Überträger der städtischen Form, während die Mücke die ländliche Form (Überträger: *Anopheles letifer*) weniger bereitwillig überträgt. Experimente zeigten, daß *C.p.fatigans* ein etwa 20 x wirksamerer Überträger der städtischen als der ländlichen Form ist (WHARTON 1960). Gelegentlich kommt *C.p.fatigans* auch in zu geringen Mengen vor, um eine Rolle bei der Übertragung der Filariasis bancrofti zu spielen (BONNE-WEPSTER 1956, DE ROOK 1957). Durch die Verstädterung werden jedoch neue Brutplätze für *C.p.fatigans* geschaffen und die Mücke gewinnt an Bedeutung.

In Afrika kommt *Culex fatigans* vor, wenn auch in manchen Gebieten nicht sehr reichlich. Die Filariasis bancrofti wird aber in diesem Erdteil verhältnismäßig selten durch *C.p.fatigans* übertragen (PINTO et al. 1947, GELFAND 1955, HAWKING 1957). In Thailand fanden sich große Mengen von *C.p.fatigans*. Die Filariasis bancrofti wurde aber bei der Bevölkerung nicht angetroffen; hingegen ist *B.malayi* endemisch. Auf die Gefahr einer Einschleppung von *W.bancrofti* aus anderen Ländern mit anschließender Übertragung und Verbreitung durch die vorhandenen *C.p.fatigans* wurde bereits oben hingewiesen. *B.malayi* wird - soweit bekannt ist - nicht durch *C.p.fatigans* übertragen. Experimente von RAGHAVAN et al. (1949a und 1949b) bestätigten die bereits früher gemachten Erfahrungen, daß sich *B.malayi* in *C.p.fatigans* nicht entwickelt. Dagegen entwickelte sich *B.pahangi* in einer experimentell infizierten *C.p.fatigans*-Kolonie, die ursprünglich von Singapur stammte (DESOWITZ et al. 1962).

C.p.fatigans brütet in stehenden Gewässern, z.B. in fauli-

gen Brunnen, Sickergruben, mit Wasser vollgelaufenen Aborten, Gruben mit eingeweichten Kokosnüssen und stark verschmutzten Sumpfgebieten in der Nähe menschlicher Behausungen. Bei Experimenten wurde das Wasser aus derartigen Gruben dem gewöhnlichen Wasser vorgezogen (CHOW 1957). Am zahlreichsten waren die Mücken nach dem Ende der Regensaison anzutreffen, als Abzugsgräben und Reisfelder nicht mehr vom Regen überströmt wurden und so stehende für die Brut günstige Wasseransammlungen vorhanden waren. Außerdem vermag die Mücke aber auch eine ungewöhnlich trockene Periode ohne allzu große Mortalität zu überstehen. Sie ist infolgedessen das ganze Jahr über anzutreffen (BURNETT 1960).

Der Flugbereich von *C.p.fatigans* ist nicht sehr groß, da die Mücke die Tendenz hat, sich in der Nähe ihrer Brutplätze aufzuhalten. Es kommt daher vor, daß sich die Filariasis nur in einem Haus ausbreitet (GIGLIOLI 1948). *C.fatigans* hält sich - wie bei Untersuchungen in Brasilien festgestellt wurde - weit mehr in den Behausungen auf, als irgendeine andere der dort gefundenen 20 Culiciden-Arten (DEANE 1951). Wie RACHOU et al. (1955) feststellten, waren im Freien gefundene *C.p.fatigans* nicht infiziert. Die *C.fatigans*-Weibchen fliegen besonders nach der Dämmerung in die Häuser und werden dort am zahlreichsten um Mitternacht angetroffen. Die Hälfte aller Mücken wurde im Schlafzimmer gefunden, jedoch flogen *C.p.fatigans* auch in alle anderen Räume des Hauses (DEANE 1951). Die Mücken sitzen nicht nur unten an der Wand, sondern auch oben, sowie hinter und unter den Möbeln, an hängenden Gegenständen, Vorhängen, Moskitonetzen und ähnlichen Dingen.

Die Weibchen von *C.p.fatigans* stechen die ganze Nacht hindurch; jedoch wurden die meisten stechenden Weibchen (35%) im dritten Viertel der Nacht (0 - 3 Uhr morgens) gefangen (CHOW et al. 1959). Dieser Zeitraum entspricht etwa dem Höhepunkt der Mikrofilarien-Periodizität im Blut. Auch RACHOU et al. (1954b) beobachteten eine Wechselbeziehung zwischen Stechaktivität von *C.p.fatigans* und Periodizität der Mikrofilarien. Die Mücken stechen etwa alle drei bis vier Tage und die dabei aufgenommene Blutmenge beträgt im Durchschnitt 3,21 mg (RACHOU et al. 1957). Präzipitin-Teste, die mit dem Mageninhalt der Weib-

chen von *C.p.fatigans* durchgeführt wurden, zeigten, daß diese Mücken eine eindeutige Vorliebe für menschliches Blut haben (DEANE 1951).

Culex pipiens pallens ist der wichtigste Überträger von *W.bancrofti* in vielen Gebieten Chinas und in Japan. Es wird angenommen, daß es sich bei dieser Mücke um eine Kreuzung von *Culex pipiens pipiens* und *Culex pipiens fatigans* handelt (OMORI 1962b). *Culex pipiens pallens* brütet ebenfalls in verschmutzten stehenden Wässern, überträgt die Filariasis innerhalb der Häuser und sticht vorzugsweise Menschen. Diese Mücke ist möglicherweise auch ein Überträger der Filariasis malayi, da die experimentelle Infizierung mit diesem Parasiten gelang (HU 1948, OMORI 1962b).

Culex annulirostris ist einer der wichtigsten Überträger der Filariasis bancrofti in Neu-Guinea (DE ROOK 1959, VAN DIJK 1961).

Culex pipiens molestus überträgt wahrscheinlich in der Türkei die Filariasis bancrofti (DESCHIENS et al. 1961). Infizierte *C.molestus* wurden auch in Israel gefunden (DAVIES 1961), jedoch hat eine Übertragung auf den Menschen dort offensichtlich nicht stattgefunden. In Japan erwies sich *C.molestus* experimentell als guter Überträger für *W.bancrofti*. Die Mücke ist aber für die natürliche Übertragung in diesem Land bedeutungslos (OMORI 1962b).

2.) Aedes-Arten. Die ursprünglich als Aedes scutellaris pseudoscutellaris bezeichneten Mücken, Hauptüberträger von *W.pacificus*, gehören zwei verschiedenen Mücken-Arten an (MARKS 1951). Die eine, Aedes pseudoscutellaris (Theobald) kommt nur auf Fiji vor, während die andere, Aedes polynesiensis (MARKS) genannt, weit verbreitet ist und auf Fiji, Samoa, den Gesellschaftsinseln, Marquesas-Inseln, Ellice-Inseln, Tuamotu-Inseln und auf anderen Inseln des Pazifik gefunden wurde. *Ae. pseudoscutellaris* und *Ae. polynesiensis* sind im Feld schwer von einander zu unterscheiden. Jedoch unterscheiden sich die beiden Arten nicht nur morphologisch, sondern auch in einer Anzahl biologischer Kennzeichen. So war *Ae. polynesiensis* z.B. im Labor leichter am Leben zu erhalten, als *Ae. pseudoscutellaris*; die Weibchen waren aggressiver, schneller bereit zu stechen und lebten länger unter ungünstigen Bedingungen. Kreuzungsexperimente mit den beiden Arten hatten Erfolg, aber in der Natur lebt offensichtlich jede Art für sich

(ROZEBOOM et al. 1954). Sowohl *Ae. pseudoscutellaris*, als auch *Ae. polynesiensis* sind optimale Wirte für *W. pacifica*, während sie für *W. bancrofti* weniger gute Wirte sind (MANSON-BAHR et al. 1952). Die Brutplätze dieser Mücken sind alle Arten kleiner Wasserbehälter, wie z.B. weggeworfene Kokosnußschalen, von Ratten angefressene Kokosnüsse, Baumlöcher, Blattachseln, Felslöcher, Seemuscheln, Krabbenlöcher, Paddelboote, Trinkbehälter des Viehes, Frischwasser-Aufbewahrungsbehälter, Dachrinnen, Konservenbüchsen, Radreifen, Maschinenteile, Flaschen usw. Sind nach Regenfällen diese Wasserbehälter aufgefüllt, so nimmt die Zahl der Mücken stark zu. Die Eier der Mücken sind gegen Austrocknung enorm widerstandsfähig und auch viele erwachsene Mücken können eine ungewöhnlich trockene Periode überleben (BURNETT 1960).

Ae. pseudoscutellaris und *Ae. polynesiensis* sind in erster Linie "Busch-Mücken", d.h. sie werden in der Wildnis am häufigsten angetroffen. Infiziert sind sie dort nur dann, wenn sich Menschen in der Gegend aufgehalten hatten. Die Mücken stechen die Menschen während der Arbeit in den Gärten und Plantagen. So kann - wie von Samoa berichtet wird - der einstündige Aufenthalt in den Pflanzungen eher zu einer Infektion führen, als 23 Stunden, die in einer Ansiedlung verbracht werden (JACHOWSKI et al. 1952). Besonders aktiv sind die Mücken von Sonnenaufgang bis acht Uhr morgens und von vier Uhr nachmittags bis Sonnenuntergang (DAVIS 1949, JACHOWSKI 1954). Der Stich ist gewöhnlich nicht schmerzhaft. Die Mücken sind beharrlich, sobald sie einmal zu stechen begonnen haben und nehmen durchschnittlich 2,1 mg Blut in zwei bis drei Minuten auf. Beobachtungen im Labor zeigten, daß die erste Blutmahlzeit etwa am 3. Lebenstag aufgenommen wird, weitere in wöchentlichen Intervallen. Die Mücken stechen hauptsächlich Menschen, gelegentlich aber auch Tiere (JACHOWSKI 1954). *Ae. pseudoscutellaris* und *Ae. polynesiensis* fliegen auch nach dem Stechen (zur Verdauung) nicht in menschliche Behausungen ein. Sie bevorzugen dagegen feuchte Plätze, die durch dichtes Laubwerk beschattet sind und sich in unmittelbarer Nähe der Brutplätze befinden (DAVIS 1949, JACHOWSKI 1954). Viele Mücken werden z.B. in den Gärten auf vernachlässigten Jasminbüschen angetroffen. Die Mücken entfernen sich - wenn sie nicht durch eine Infektion mit Filarienlarven behindert sind - bis zu 150 m von ihren Brutplätzen.

Aedes aegypti ist in der Natur weit verbreitet. Diese Mücke hat jedoch keine besondere Bedeutung als Überträger der Filariasis bancrofti oder Filariasis malayi (MANSON-BAHR 1959).

Aedes fijiensis ist ein wichtiger Überträger von *W.pacifica* auf Fiji. Experimentell konnte diese Mücke auch leicht mit *W.pacifica* infiziert werden (SYMES 1959). Die Brutplätze finden sich in den Blattachseln von kultivierten Pandanus-Bäumen und die Mücken fliegen in die Häuser um zu stechen.

Aedes kochi, ein Überträger von *W.bancrofti* auf der Insel Pam, Neu Guinea, hat seine Brutplätze gleichfalls in den Blattachseln der Pandanus-Bäume und sticht nachts, besonders in den frühen Stunden der Nacht (DE ROOK 1957).

Aedes (Finlaya) togoi ist der wichtigste Überträger von *B.malayi* auf der Insel Hachijo Koshima (SASA et al. 1952, OMORI 1962b). Die Brutplätze dieser Mücke sind zahlreiche Felslöcher nahe der Meeresküste, die Brack- oder Regenwasser enthalten. Die Mücken fliegen in die Häuser und stechen dort die Menschen; können aber auch Eier ablegen, ohne Blut aufgenommen zu haben. Wie RAMACHANDRAN et al. (1963) ausführen, kann diese Mücke im Labor als Überträger der sub-periodischen *B.malayi*-, der periodischen *B.malayi*-, der *B.pahangi*-Parasiten und des ländlichen Stammes von *W.bancrofti* aus Malaya, sowie als Überträger von *Dirofilaria immitis* u.a. verwendet werden.

Aedes poicilius hat als Überträger von *W.pacifica* auf den Philippinen Bedeutung (ROZEBOOM et al. 1956). Die Brutplätze finden sich in den Blattachseln der Abaca-Bäume und die Mücken stechen sowohl innerhalb, als auch außerhalb der Häuser (ROZEBOOM et al. 1963).

Aedes vigilax ist ein Überträger von *W.pacifica* in Neu-Kaledonien (SOUTH PACIFIC COMMISSION 1956). Auch experimentell konnte diese Mücke mit *W.pacifica* infiziert werden. Die Brutplätze, Ansammlungen von Salz- und Brackwasser, liegen oft weit entfernt von den menschlichen Behausungen. Die Mücken stechen zu jeder Tag- und Nachtzeit; am aktivsten sind sie gewöhnlich am Morgen und nach Sonnenuntergang.

3.) Anopheles-Arten. Anopheles gambiae und Anopheles funestus sind die wichtigsten Überträger von *W.bancrofti* in Afrika, sowie auf Madagaskar (HAWKING 1957, BRYGOO 1957). *A.funestus* ist kleiner als *A.gambiae* und nicht so infektiös (KARTMANN 1946).

A.funestus ist auch viel seltener anzutreffen als *A.gambiae*. In Ost-Afrika z.B. wurden 55000 Mücken untersucht; davon waren 54000 *Anopheles gambiae*, nicht einmal 1000 *A.funestus* (SMITH 1955). Die Brutplätze dieser Mücken sind hauptsächlich in bewässerten Gebieten zu finden. Infolgedessen sind sehr viele der dort wohnenden Menschen infiziert (SMITH 1955). In Ost-Afrika ist *A.gambiae* sowohl in der Regenzeit (Mai), als auch in der Trockenperiode (Juli) reichlich vorhanden, während *A.funestus*-Weibchen am zahlreichsten im Juli zu finden sind (SMITH 1955). *A. gambiae* und *A.funestus* stechen die Menschen hauptsächlich nachts in den Häusern. Am Tage weisen diese beiden Mücken-Arten nur eine geringe Stechaktivität innerhalb der Häuser auf; vereinzelt stechen *A.funestus* die Menschen auch tagsüber im Freien. Präzipitin-Teste bestätigen, daß *A.gambiae* und *A.funestus* fast ausschließlich Menschen stechen. Sie können sich aber - wie im Labor nachgewiesen wurde - auch von Tieren ernähren. Nach dem Stechen sitzen die Mücken in Sträuchern, sowie in Höhlen und Gruben.

Mücken der *Anopheles punctulatus*-Gruppe, insbesondere *Anopheles punctulatus farauti*, sind wichtige Überträger von *W.bancrofti* in Neu-Guinea (DE ROOK 1959), Melanesien und Mikronesien (MANSON-BAHR 1952a). Diese Mücken konnten auch leicht experimentell mit *W.bancrofti* infiziert werden (BACKHOUSE et al. 1950). Die Brutplätze, die sich vorwiegend in Sumpfgebieten befinden, liegen meistens nicht in der unmittelbaren Nähe menschlicher Behausungen, da organische Verschmutzung des Wassers sich ungünstig auf die Vermehrung der *Anopheles*-Mücken auswirkt. *A.p.farauti* sticht die Menschen nachts in den Häusern (DE ROOK 1957).

Mücken der *Anopheles barbirostris*-Gruppe gehören neben *Mansonia*-Arten zu den Überträgern der periodischen Form von *B.malayi* in Malaya (WILSON 1961) und Thailand (IYENGAR 1953). Experimente bestätigen, daß sich die periodische Form von *B.malayi* in diesen Mücken sehr gut entwickelt, die sub-periodische Form von *B.malayi* hingegen nur sehr langsam (WILSON 1961, WHARTON 1962). Sie stechen nachts die Menschen (GALLIARD 1957a, TURNER et al. 1957).

Anopheles letifer ist der Überträger der ländlichen Form von *W.bancrofti* in Malaya (WHARTON 1960).

Anopheles hyrcanus var. sinensis ist der Hauptüberträger

der Filariasis malayi in China (LI 1959, WU 1959). Die Brutplätze finden sich in Gruben, in denen Dünger und Kot gesammelt wird. WU (1959) stellte fest, daß die Übertragung hauptsächlich von Juni bis August stattfand, seltener im späten Frühling und im späten Herbst. *W.bancrofti* entwickelt sich in *A.hyrceanus sinensis* nicht vollständig (FUJISAKI 1959).

Anopheles-Arten fanden sich auch in Brasilien vereinzelt mit *W.bancrofti* infiziert (RACHOU 1956), und zwar handelt es sich um *Anopheles darlingi* (s. auch GIGLIOLI 1948 - Britisch Guayana), *Anopheles aquasalis* und *Anopheles* (*Kerteszia*) *bellator*. In vielen Gebieten ist außer der Filariasis auch die Malaria anzutreffen, die ebenfalls durch *Anopheles*-Mücken übertragen wird. Wurden die *Anopheles*-Mücken bekämpft, so traten beide Erkrankungen bedeutend seltener auf (SOUTH PACIFIC COMMISSION 1959).

4.) Mansonia (Taeniorhynchus) -Arten. *Mansonia uniformis* ist in Afrika und Asien weit verbreitet und gehört mit *Mansonia annulifera*, *Mansonia indiana* und *Mansonia dives* (= *M.longipalpis*) zu den Hauptüberträgern der Filariasis malayi in Indien und dem fernen Osten (KRISHNASWAMI et a. 1954). In Malaya überträgt *M.uniformis* sowohl die periodische als auch die sub-periodische Form von *B.malayi*. Experimente bestätigten, daß sich die periodische und die sub-periodische Form von *B.malayi* in *M.uniformis* sehr leicht entwickelt (WILSON 1961). Diese Mücke ist wahrscheinlich erst kürzlich nach Afrika eingewandert (LAURENCE 1960). ML von *W.bancrofti* konnten in *M.uniformis* in Afrika nicht nachgewiesen werden (EAST AFRICA HIGH COMMISSION 1953, SMITH 1955), hingegen enthielten diese Mücken ML tierischer Herkunft (NELSON 1959, LAURENCE et al. 1961). Auch in Malaya wurde experimentell festgestellt, daß sich die ländliche Form von *W.bancrofti* in *M.uniformis* nicht vollständig entwickelt (WHARTON 1960). Demgegenüber berichtete BRYGOO (1957), daß *M.uniformis* auf Madagaskar *W.bancrofti* var. *vauceli* überträgt, und VAN DIJK (1958) gibt auf Grund seiner Untersuchungen sogar an, daß *M.uniformis* als wichtiger Überträger der Filariasis bancrofti in einigen Gebieten von Neu-Guinea in Frage kommt.

Die Brutplätze von *M.uniformis* finden sich in Wassergräben, offenen Sümpfen, feuchten Waldrändern und Waldsümpfen,

d.h. in Gewässern, in denen schwimmende Wasserpflanzen wachsen. An den Blättern dieser Pflanzen finden sich die Eigelege der Mücken, und die Larven und Puppen heften sich an die freischwimmenden Wurzelfasern an (NAIR et al. 1959). Die wichtigsten Wasserpflanzen sind die Wasserhyazinthe (*Eichhornia speciosa*), *Pistia stratiotes* und *Salvinia*. Jedoch findet sich die Mücken-Brut auch an anderen Wasserpflanzen, wenn *Pistia* und *Eichhornia* nicht vorhanden sind (VAN DEN ASSEM et al. 1958). Das Gras *Isachne australis*, das im allgemeinen in kultivierten und unkultivierten Reisfeldern wächst, ist als Wirtspflanze für die frühen Entwicklungsstadien der *Mansonia*-Arten von Bedeutung. Die Zahl der Mücken nimmt daher stark zu, wenn nach dem Beginn des Regens die Reisfelder überflutet sind (WILSON et al. 1958). Untersuchungen von LAURENCE (1960) an *M. uniformis* aus Afrika ergaben, daß diese Mücken empfindlich sind gegen Austrocknung. Die *Mansonia*-Mücken stechen sowohl Tiere, als auch Menschen. Präzipitin-Teste zeigten, daß 2 % der tagsüber im Freien gefangenen *M. uniformis* Menschen gestochen hatten. Die meisten Mücken hatten Tiere, insbesondere Vieh, gestochen (WHARTON 1962).

Alle *Mansonia*-Arten stechen hauptsächlich im Freien und werden 15 bis 20 Minuten nach Sonnenuntergang besonders aktiv. Im Schatten stechen diese Mücken den ganzen Tag über. In der Dämmerung fliegen sie in die von Lampen erhaltenen Hütten und stechen dort besonders intensiv von sechs bis neun Uhr abends (ANTONIPULLE et al. 1958, RAGHAVAN et al. 1958). In Vollmondnächten jedoch sind sie von der Abenddämmerung bis zum Morgen grauen etwa gleich aktiv (ANTONIPULLE et al. 1958). Die Untersuchung von Mücken, die in Fenster-Ausflugsfallen gefangen wurden, läßt annehmen, daß die meisten Mücken das Haus vor Morgen grauen wieder zu verlassen versuchen (WHARTON et al. 1958). Es wurde nicht beobachtet, daß die Mücken tagsüber in den Häusern stechen (WHARTON 1962). Afrikanische Vertreter von *M. uniformis* nahmen im Labor die erste Blutmahlzeit zu sich, wenn sie etwa 24 Std. alt waren. Drei bis fünf Tage nach der Blutaufnahme legten sie Eier ab und stachen dann sofort wieder. *M. uniformis* war sehr aktiv und sofort nach der Blutaufnahme schwer zu fangen (LAURENCE 1960). Die Mücken sitzen nach dem Stechen in der

Nähe der Häuser in offenen Behältern und in weiterer Entfernung von den Behausungen in Kokosnußschalen, sowie an feuchten schattigen und versteckten Plätzen (WHARTON 1962). In der Nacht sitzen die *Mansonia*-Mücken lange Zeit auf den Blättern in der Nähe der Lebewesen, die sie stechen wollen; während sie am Tage im Wald sofort stechen (WHARTON 1962).

Mansonia annulifera gehört zu den wichtigsten Überträgern der Filariasis *malayi* in Indien und dem fernen Osten. In Malaya überträgt diese Mücke die periodische Form von *B.malayi*. In den Waldsümpfen Malayas hingegen, wo die sub-periodische Form von *B.malayi* vorherrscht, ist diese Mücke selten zu finden. Es wird daher angenommen, daß *M.annulifera* die sub-periodische Form von *B.malayi* nicht überträgt (WILSON et al. 1958, REID et al. 1962). Die Brutplätze dieser Mücken sind feuchte Gruben, Brunnen, tiefe Abzugsgräben, sowie offene Sümpfe und Reisfelder, in denen die für die Brut notwendigen Wasserpflanzen wie *Pistia* und *Eichhornia* wachsen. Die Stechgewohnheiten von *M.annulifera* entsprechen weitgehend denen von *M.uniformis*.

Mansonia indiana gehört auch zu den Hauptüberträgern der Filariasis in Indien und dem fernen Osten und überträgt wie *M.uniformis* und *M.annulifera* in Malaya die periodische Form von *B.malayi*. In den Waldsumpfgebieten Malayas, wo die sub-periodische Form von *B.malayi* vorherrscht, ist diese Mücke selten zu finden. Es wird daher angenommen, daß *M.indiana* die sub-periodische Form von *B.malayi* nicht überträgt (WILSON et al. 1958, REID et al. 1962). Die Brutplätze entsprechen denen von *M.annulifera*; über ihre Stechgewohnheiten s. *M.uniformis*.

Mansonia dives (= *M.longipalpis*), gleichfalls einer der Hauptüberträger der Filariasis *malayi* in Indien und dem fernen Osten, ist der wichtigste Überträger der sub-periodischen Form von *B.malayi* in Malaya (WILSON et al. 1958, REID et al. 1962). Experimente zeigten, daß *M.dives* leicht mit der sub-periodischen Form von *B.malayi* infiziert werden kann (100%), daß sich aber die periodische Form von *B.malayi* in dieser Mücke nicht vollständig entwickelt (WILSON 1961). VAN DIJK (1958) stellte bei seinen Untersuchungen in Neu-Guinea fest, daß sich *W.bancrofti* in *M.dives* nicht entwickelt (s. auch WHARTON 1960). Die Brutplätze sind Waldsümpfe und Waldränder (WILSON et al. 1958).

Außerdem ist *M.dives* wegen seiner Neigung und Fähigkeit, im Schatten bei jeder Tag- und Nachtzeit zu stechen, berührt (TURNER et al. 1957). Präzipitin-Teste ergaben, daß 10 % der im Freien gefangenen Mücken Menschen gestochen hatten (WHARTON 1962). Weitere Stechgewohnheiten s. *M.uniformis*.

Mansonia bonnea ist wie *M.dives* in Malaya ein Überträger der sub-periodischen Form von *B.malayi* (REID et al. 1962, WHARTON 1962). Experimente bestätigten diese Tatsache und zeigten auch, daß sich die periodische Form von *B.malayi* in *M.bonneae* nicht vollständig entwickelt (WILSON 1961). Obgleich sich *M.bonneae* und *M.dives* sehr ähnlich sehen, wurde festgestellt, daß es sich bei ihnen um zwei verschiedene Arten handelt (WHARTON 1962). Die Brutplätze entsprechen denen von *M.dives*. Präzipitin-Teste zeigten, daß 10 % der im Freien gefangenen *M.bonneae* Menschen gestochen hatten (WHARTON 1962). Weiteres s. *M.uniformis*.

Mansonia annulata gehört mit *M.dives* und *M.bonneae* zu den Überträgern der sub-periodischen Form von *B.malayi* (WILSON et al. 1958). *M.annulata* scheint der wichtigste Überträger von *B.pahangi* zu sein (WILSON 1961). Als Brutplätze werden Waldränder bevorzugt, weitere Brutplätze s. *M.dives*. Über die Stechgewohnheiten s. *M.uniformis*.

Mansonia africana kommt nur in Afrika vor und hat große Ähnlichkeit mit *M.uniformis* (LAURENCE 1960). ML von *W.bancrofti* wurden in dieser Mücke nicht gefunden, hingegen enthielten sie ML tierischer Herkunft (NELSON 1959, NELSON et al. 1962). Ihre Brutplätze sind Gruben und Teiche, in denen Wasserpflanzen wachsen. Experimentelle Untersuchungen von LAURENCE (1960) ergaben, daß *M.africana* - wie *M.uniformis* - 24 Std. alt das erste Mal sticht, nach weiteren drei bis fünf Tagen werden die Eier abgelegt und dann sticht die Mücke so gleich wieder.

Bettwanzen (CIMICIDAE) als Überträger der Filariasis bancrofti und malayi. Untersuchungen von BURTON (1962) ließen den Verdacht aufkommen, daß auch Bettwanzen *W.bancrofti* und *B.malayi* übertragen könnten. Er fand bei 47 von 60 Bettwanzen lebende und abgestorbene unbescheidete Mikrofilarien im Darm. 6 Bettwanzen enthielten wurstförmige Filarien-Larven in den

Gliedmaßen und im Thorax; 5 Wanzen enthielten sogar je eine ML (4 B.malayi, 1 W.bancrofti). Die metacyclischen Larven (ML) fanden sich in den Gliedmaßen, den Antennen und im Thorax. Weitere Untersuchungen wurden daraufhin von WHARTON et al. (1962) und von DALIP SINGH et al. (1962) durchgeführt. Sie fanden gleichfalls Mikrofilarien von W.bancrofti und B.malayi in Bettwanzen, konnten aber keine Entwicklungsformen, insbesondere keine ML, in diesen Tieren nachweisen. NELSON (1963) und später BURTON (1963a) selbst fanden bei erneuten Untersuchungen wiederum Filarienlarven im 1. und 2. Entwicklungsstadium, jedoch keine ML. Es wird daher angenommen, daß Bettwanzen keine geeigneten Überträger für W.bancrofti und B.malayi sind.

V.) Beziehung zwischen Mücken und Parasiten.

1.) Aufnahme der Mikrofilarien durch die Mücken. Nach Untersuchungen von JORDAN et al. (1962) nimmt das mittlere Gewicht der von C.fatigans aufgenommenen Blutmenge mit dem - vor dem Stechakt gemessenen - Durchschnittsgewicht der Mücke zu. Die Durchschnittliche Anzahl der von C.fatigans aufgenommenen Mikrofilarien ist aber nicht von dem Gewicht der vereinnahmten Blutmenge abhängig, sondern nimmt mit der Konzentration der Mikrofilarien im Blut des Spenderwirtes zu. Je größer die Zahl der Mikrofilarien im Blut des Wirtes war, um so mehr Mücken infizierten sich. Nach Untersuchungen von WHARTON (1957b) z.B. infizierten sich 10 - 90 % der Mücken (Mansonia dives), wenn im Blut des Wirtes nur wenige Mikrofilarien von B.malayi ($0,025-1,7 \text{ pro mm}^3$) vorhanden waren. Es infizierten sich aber alle M.dives, wenn die Zahl der Mikrofilarien von B.malayi im Blut größer war ($1,7 - 25,0 \text{ pro mm}^3$). (s. auch ROSEN 1955, ROY et al. 1960). Die Mücken infizierten sich gelegentlich aber auch, ohne daß Mikrofilarien im Blut des Wirtes nachweisbar waren (ROSEN 1955, WHARTON 1957b, KRISHNASWAMI et al. 1959, ROY et al. 1960, JORDAN et al. 1962).

Es erhebt sich die Frage, welches Mikrofilarien-Niveau im Spenderwirt das günstigste für eine intensive Übertragung auf andere Wirte ist (ROSEN 1955). WHARTON (1957b) fand bei seinen Untersuchungen mit M.dives die meisten ML (B.malayi), wenn das Blut des Spenderwirtes 3 - 11 Mikrofilarien pro mm^3 enthalten hatte. Viele besonders schwer infizierte Mücken starben ab, oder

es entwickeln sich in ihnen nicht alle Mikrofilarien zu ML. Während des Stechaktes wird von einigen Mücken-Arten anal eine Flüssigkeit abgesondert (REID 1953). Die Mansonia-Arten z.B. setzen einen serumähnlichen, klaren Tropfen ab, der keine Mikrofilarien aufweist. Anopheles barbirostris dagegen sondert Blut ab, das bis zu 18 unveränderte Mikrofilarien von B.malayi pro Tropfen enthält. KARTMANN (1953) machte bei Anopheles quadrimaculatus ähnliche Beobachtungen. Die abgesonderten Tropfen enthielten hier gleichfalls Mikrofilarien (D.immitis).

2.) Entwicklung und Wanderung der Parasiten in den Mücken. Die Entwicklung der Mikrofilarien in den Mücken wird nach dem Standard-Bericht von YAMADA (zit. n. MANSON-BAHR 1959) in vier Stadien eingeteilt:

a.) Das Embryo-Stadium dauert in den Mücken etwa 2 Std. Als Embryos werden die noch in der Eihülle (Scheide) befindlichen Mikrofilarien bezeichnet. Sie sind etwa $288\mu \times 7\mu$ groß (W.bancrofti) und gelangen mit dem aufgenommenen Blut passiv in den Magen der Mücken. Dort wird innerhalb von 6 Std. die Scheide völlig abgeworfen. Mikrofilarien, deren Scheide nicht abgeworfen wird, entwickeln sich nicht weiter (PIEKARSKI 1954).

b.) Das erste Larven-Stadium beginnt nach dem Abwerfen der Scheide (freie Mikrofilarien) und dauert etwa bis zum 8.Tag. Die aktiv beweglichen freien Mikrofilarien durchdringen die Magenwand, wandern in die Körperhöhle und innerhalb von 10 Std. in die Thorax-Muskulatur. Während dieser Wanderung gehen nach Beobachtungen von JORDAN et al. (1962) in Culex fatigans viele Mikrofilarien von W.bancrofti verloren. Die Ursache hierfür ist unbekannt; Mikrofilarien wurden in den Faeces festgestellt. Mikrofilarien von B.malayi hingegen gingen während ihrer Wanderung in M dives nicht verloren (WHARTON 1957a). Hüllenlose Mikrofilarien können schon nach 45 Min. außerhalb des Magens und nach 2 Std. im Thorax gefunden werden! Wenn eine Larve den Thorax erreicht hat, dringt sie zwischen die Muskelfasern ein und hört beinahe ganz auf, sich zu bewegen. Die Metamorphose beginnt; der Körper der Larve wird kürzer und dicker und erhält ein sichelförmiges Schwanzende. Während der Entwicklung in der Thoraxmuskulatur absorbiert die Larve ihre Nahrung durch die Haut (IYENGAR 1956). Am 5.Tage etwa ist die Larve stabförmig

und etwa $147\mu \times 24\mu$ groß. Das Verdauungssystem beginnt sich zu differenzieren. Vom 5. bis 8. Tag wird die Larve länger und dicker und ist dann etwa $314\mu \times 33\mu$ groß. Sie ist jetzt wurstförmig gestaltet. Schon am 7. Tag etwa beginnt die Larve sich wieder zu bewegen, indem sie sich etwas biegt und streckt. Die Differenzierung des Verdauungskanalns schreitet fort. Gegen Ende des ersten Larven-Stadiums, am 8. oder 9. Tag, häutet sich die Larve zum ersten Mal.

c.) Das zweite Larven-Stadium beginnt nach der ersten Häutung und dauert etwa vom 8. bis zum 12. Tag. Die Larve ist charakterisiert durch eine konische kaudale Papille. Ihr Schwanz ist kurz gedrunken und die Spitze des Schwanzes von konischer Gestalt (PIEKARSKI 1954). Die Larve nimmt in dieser Zeit stark an Länge zu, ohne sich entsprechend zu verbreitern. Am 11. Tag ist die Larve zylindrisch gestaltet und etwa $1140\mu \times 37\mu$ groß. Sie beginnt sich durch den Mund zu ernähren. Am 12. Tag häutet sich die Larve zum zweiten Mal.

d.) Das dritte Larven-Stadium beginnt nach der zweiten Häutung und dauert vom 12. bis zum 15. Tag. Nach dem 15. Tag sind die invasionsfähigen Larven (metacyclische Larven) im Labium der Mücke anzutreffen. Die Larven nehmen zwischen dem 12. und 15. Tag noch an Länge zu. Außerdem werden sie schlanker. Sie bewegen sich zielstrebig und wandern innerhalb von 12 bis 24 Std. zum Labium der Mücke. Sie sind jetzt durch drei kugelförmige kaudale Papillen und durch einen stumpf endenden Schwanz charakterisiert. Die vollentwickelte metacyclische Larve (ML) ist fadenförmig und etwa $1722\mu \times 24\mu$ groß. Man bezeichnet sie als infektiöse Larve, da sie allein sich im Hauptwirt weiterentwickeln, d.h. diesen infizieren kann. Da jedoch auch die Mücke von den Mikrofilarien (bescheideten Larven) infiziert wird, bezeichnet man die infektiösen Larven genauer als metacyclische Larven. Damit wird ausgedrückt, daß diese Larve das Endstadium eines Zyklus, d.h. die Entwicklung des Parasiten zum Adultstadium im Hauptwirt einleitet. Die ML verbleiben bei einer Temperatur von $30 - 35^{\circ}\text{C}$ nicht länger als 9 - 10 Tage in der Mücke. Bei niedrigerer Temperatur halten sie sich wohl auch länger (PIEKARSKI 1954). HU (zit. n. MANSON-BAHR 1959) fand nach 68 Tagen noch infektiöse invasions-

fähige ML im Labium von *Culex pipiens* var. *pallens*.

ML sind oft nicht nur im Labium der Mücke anzutreffen, sondern auch in den Beinen, Antennen, Palpen und im Abdomen. Dort können sie zugrunde gehen (PIEKARSKI 1954). Sie können aber auch aus diesen Körperteilen noch in den Stechrüssel der Mücke auswandern. Experimente von NEWTON et al. (1945) zeigten, daß sich ML von *W.bancrofti*, die durch einen Einschnitt in das Abdomen der Mücke gebracht wurden, sehr schnell fortbewegten. Nach einer Stunde waren in 22 von 27 Mücken die ML gewandert und fanden sich im Thorax, im Kopf oder Rüssel und im Abdomen. In einem Fall hatte die ML innerhalb von 5 Min. den Stechrüssel erreicht. Es müssen demnach alle ML, die im Körper der Mücke vorhanden sind, als invasionsfähig angesehen werden. WHARTON (1957a) machte ähnliche Beobachtungen mit ML von *B.malayi*, die experimentell in das Abdomen von *Mansonia dives* übertragen wurden. Die ML erreichten den Kopf der Mücke innerhalb von 15 Min. Beobachtungen von JORDAN (1959a) zeigten außerdem, daß sofort nach dem Stechakt in allen Körperteilen der Mücke weniger ML (als vorher) anzutreffen waren, nicht nur im Stechrüssel. Diese Tatsache weist darauf hin, daß sich die ML im Körper der Mücke auch während des Stechens vorwärtsbewegen. Es ist daher notwendig, auf der Suche nach ML nicht nur den Rüssel und den Kopf der Mücke zu untersuchen, sondern den ganzen Körper.

Je nach der Außentemperatur entwickeln sich die Larven verschieden rasch in den übertragenden Mücken. Die Larven von *B.malayi* z.B. machen ihre Entwicklung in *Anopheles hyrcanus* var. *sinensis* bei 29 - 31°C innerhalb von 6 Tagen durch (PIEKARSKI 1954). Durchschnittlich benötigen die Larven aber 10 bis 14 $\frac{1}{2}$ Tage für ihre Entwicklung. ML von *W.bancrofti* wurden in *Culex fatigans* nach 12 bis 13 Tagen (IYENGAR 1952), in *Anopheles farauti* nach 14 $\frac{1}{2}$ Tagen (SCHLOSSER 1949) gefunden; ML von *W.pacifica* in *Aedes scutellaris pseudoscutellaris* am 14.Tage (SOUTH PACIFIC COMMISSION 1954). ML von *B.malayi* wurden in *Mansonia dives* am 10.Tage nach der Blutaufnahme festgestellt (WHARTON 1957a).

3.) Gegenseitige Beeinflussung von Mücken und Parasiten.

Die Einkapselung der Filarien-Larven ("Chitinisierung") in der Körperhöhle und der Thorax-Muskulatur der Mücken wurde erstmals von BAHR 1912 (zit. n. MANSON-BAHR 1959) bei *Aedes scutellaris*

pseudoscutellaris auf Fiji beobachtet und später von HU 1938 (zit. n. MANSON-BAHR 1959) an *Culex fuscanus* in Schanghai bestätigt. Derartige Kapseln fanden sich sowohl in übertragenden Mücken, als auch in Mücken, in denen sich die Mikrofilarien nicht vollständig entwickelten. Die "Chitinisierung" ist wahrscheinlich eine Abwehrreaktion des Körpers der Mücke zur Eliminierung des Parasiten.

Infolge der Infektion mit Filarien-Larven wird das Flugvermögen der Mücken beeinträchtigt (DAVIS 1949); besonders stark infizierte Mücken können vorzeitig absterben. WHARTON (1957b) z.B. fand bei seinen Untersuchungen mit *Mansonia dives*, daß Mücken, die einen Spenderwirt mit 2,3 Mikrofilarien (*B.malayi*) pro mm³ Blut gestochen hatten, ebenso lange lebten wie nicht-infizierte Mücken; 50 % starben etwa am 18.Tag ab. Fanden sich hingegen mindestens 10,7 Mikrofilarien pro mm³ Blut, so überlebten die meisten infizierten Mücken nur bis zum 8.Tag. Danach starben sie rasch ab; nach etwa 10 $\frac{1}{2}$ Tagen waren 50 % nicht mehr am Leben. Ähnliche Beobachtungen machten GALLIARD (1957b) und JORDAN et al. (1962). Sie stellten ebenfalls fest, daß die Mücken um so rascher absterben, je stärker sie infiziert sind. Die Filarien-Larven entwickelten sich auch langsamer in der Mücke, wenn das Blut mehr als 10 Mikrofilarien pro mm³ enthalten hatte (WHARTON 1957b).

D. Klinik

Die Inkubationszeit der *Filariasis bancrofti* beträgt 3 bis 16 Monate (KING 1945, NAUCK 1962); nach Beobachtungen von WARTMANN (1947) an amerikanischen Soldaten im pazifischen Raum sogar bis zu 18 Monaten. Bei der *Filariasis malayi* stellte TURNER (1959a) eine Inkubationszeit von etwa dreieinhalb Monaten fest. Nach den Untersuchungen vieler Forscher, die insbesondere amerikanische Soldaten im pazifischen Raum während des 2.Weltkrieges beobachteten, werden die ersten klinischen Anzeichen einer *Filariasis* beobachtet, bevor Mikrofilarien im Blut nachweisbar sind. Auch in Lymphknotenexcisionen werden zu diesem Zeitpunkt meistens noch keine adulten Filarien gefunden. Die Früh-Symptome der *Filariasis* beruhen daher weniger auf einer mechanischen Verlegung der Lymphbahnen

durch den Parasiten, als vielmehr auf einer entzündlichen oder allergischen Gewebsreaktion. Hierfür spricht auch die plötzlich beginnende und wieder schwindende Natur der Initialsymptome, die von einer Eosinophilie begleitet sind.

I.) Frühe Symptome sind Taubheit oder Schwachheit in einem Arm oder Bein, besonders während der Nacht, entsprechend einem "Einschlafen". Bald danach entwickelt sich - besonders nach schwerer Arbeit - in einem oder mehreren Gliedern ein Schmerz. Er tritt gewöhnlich zuerst in der Achsel- oder Leisten-gegend auf und führt dazu, daß der Patient die großen und weichen Lymphknoten an diesen Stellen entdeckt, die im weiteren Verlauf meist schrumpfen und hart werden.

Später kommt es dann zu periodisch auftretenden Schmerzen in Armen und Beinen mit ödematösen Schwellungen. Außerdem finden sich - meistens zentrifugale - Lymphangitiden, Lymphadenitis und Lymphödem. Bei der Lymphadenitis waren gewöhnlich die Inguinal-, Femoral-, Axillar- und Epitrochlear-Lymphknoten beteiligt, seltener die subclavicularen, poplitealen und pectoralen Lymphknoten. Verschiedentlich wurde auch eine generalisierte Lymphadenitis beobachtet (WARTMANN 1947). Durch Superinfektion kommt es außerdem gelegentlich auch zu Abszeßbildungen. Ferner können Juckreiz und Urticaria auftreten, sowie ein normalerweise nicht sehr schweres allgemeines Krankheitsgefühl und wechselnd hohes Fieber. Bei der Infektion mit *W.bancrofti* treten gewöhnlich gleichzeitig entsprechende Genitalmanifestationen auf; es kommt zu - meist einseitiger - Funiculitis, zu Orchitis, Epididymitis und Skrotalödem. Diese Manifestationen an den Genitalen fehlen bei der Filariasis malayi. Aber auch hier ist das klinische Bild bestimmt durch Adenitis, retrograde Lymphangitis - besonders an den Beinen - und Fieber.

Die wiederkehrenden Schmerzanfälle können eine Stunde bis mehrere Tage dauern (WARTMANN 1947), halten jedoch gewöhnlich drei bis fünf Tage an (äußerst selten länger als 2 Wochen) und werden durch Anstrengung, Ermüdung und heißes Klima begünstigt. Verläßt der Patient in diesem Stadium das Gebiet der Reinfektionsmöglichkeit, so nehmen erfahrungsgemäß die subjektiven Beschwerden und die körperlich sichtbaren Zeichen der Infektion ab.

II.) Tropische Eosinophilie. Häufig beobachtet man in den Tropen ein Krankheitsbild, dessen Hauptsymptome Lymphknotenschwellungen, asthmatische Bronchitis, oberflächliche Adenopathie und deutliche Eosinophilie (bis zu 78 % Eos.) sind. Dieses Krankheitsbild wird als "Tropische Eosinophilie" bezeichnet und seine Ursache war bisher unbekannt. FRIESS et al. (1953) fanden nun bei Patienten, die eine tropische Eosinophilie hatten, Mikrofilarien von *B.malayi* in den vergrößerten Lymphknoten. Im Blut der Patienten jedoch konnten weder bei Tag noch bei Nacht Mikrofilarien nachgewiesen werden, und ein Intrakutan-Test mit Filarien-Antigen war negativ. Die Patienten wurden mit Hetrazan erfolgreich behandelt, während andere Mittel wertlos waren. Diese Beobachtungen lassen annehmen, daß die Filariasis malayi die Ursache der tropischen Eosinophilie ist (s. auch RAICH et al. 1959); jedoch muß auch an - auf den Menschen übertragene - tierische Filarien als auslösende Ursache gedacht werden. BUCKLEY et al. (1961) nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß durch menschliche oder tierische Filarien-Infektionen sensibilisierte Personen besonders dazu neigen, bei erneuter Infektion mit einer Filarie, das "Eosinophilie Syndrom" zu entwickeln.

III.) Späte Manifestationen der Filariasis treten erst nach langjährigem Bestehen der Infektion mit gleichzeitiger dauernder Reinfektionsmöglichkeit auf. Sie sind bedingt durch die Verödung und Verlegung von Lymphbahnen und bestehen infolgedessen hauptsächlich aus Lymphstauungssymptomen. Diese sind vor allem variköse Lymphknoten, Lymphvarizen, Chylurie, sowie Chylocele, Lymphocele, Hydrocele und Elephantiasis. Besonders Elephantiasis und Hydrocele sind charakteristische Zeichen. Insgesamt kann man sagen, daß die Häufigkeit von Elephantiasis eines Gebietes etwa in direktem Zusammenhang mit der Zahl der Personen steht, die Mikrofilarien in ihrem Blut aufweisen und mit der Intensität ihrer Infektion (EAST AFRICA HIGH COMMISSION 1950). Wie gesagt wird bei Filariasis malayi eine Elephantiasis im Bereich der Genitalien und der Brust kaum angetroffen (TURNER 1959a). Sie tritt hier vorwiegend an den unteren Extremitäten auf. In Neu-Guinea beobachtete man eine Abhängigkeit des Elephantiasis-Vorkommens von den übertragenden Mücken. Dort

trat bei der durch Anopheles-Arten hervorgerufenen Filariasis bedeutend seltener eine Elephantiasis auf (selten mehr als 1%), als wenn Culex-Arten die Überträger waren. Es fand sich dann bei 2 bis 6% der Patienten eine Elephantiasis (SOUTH PACIFIC COMMISSION 1959). Diese Tatsache beruht auf den besonders zahlreichen Superinfektionen durch Culex-Arten.

Viele Patienten mit Elephantiasis haben keine Mikrofilarien in ihrem Blut. Mikrofilarien sind um so schwerer nachweisbar, je länger die Elephantiasis besteht. Da eine Elephantiasis erst nach wiederholter Reinfektion auftritt, wird sie überwiegend bei Personen angetroffen, die älter als 20 Jahre (meistens sogar älter als 30 Jahre) sind. Sie tritt aber gelegentlich auch schon bei Kindern auf. Das früheste Alter mit Elephantiasis war in Indien drei Jahre (EDESON 1962). IYENGAR (1952) fand Elephantiasis bei einem Jungen und einem Mädchen von acht Jahren und bei verschiedenen anderen im Alter von 10 bis 16 Jahren. Männliche Personen haben gewöhnlich häufiger Elephantiasis als weibliche.

Die klinischen Manifestationen unterscheiden sich in den einzelnen Gebieten deutlich. In Ost-Afrika (JORDAN 1954b), wie auch in Zentral-Afrika (BROWNE 1960) und Süd-Rhodesien (ALVES et al. 1960) ist Hydrocele ein typisches klinisches Kennzeichen, während Elephantiasis seltener ist. Akute Symptome, Fieber und Elephantiasis sind in hoch endemischen Gebieten häufiger anzutreffen. Außerdem wurde beobachtet, daß die Zahl der Mikrofilarien im Blut junger Kinder bei der Filariasis bancrofti meistens größer war, als bei der Filariasis pacifica. Bei der Infektion mit W.bancrofti war auch die Elephantiasis der Arme und Mammae, sowie die Vergrößerung der Epitrochlear-Lymphdrüsen seltener, Chylurie und Lymphurie dagegen häufiger anzutreffen (MANSON-BAHR 1959).

IV.) Ernste Komplikationen treten bei der Filariasis bancrofti und bei der Filariasis malayi nur verhältnismäßig selten auf, und kaum einmal kommt es zu einem Todesfall. Nur HUARD et al. (1951) berichteten von einem verstorbenen Patienten mit Filarien-Hämatochylurie. Bei der Autopsie wurde eine ernste Nierenschädigung festgestellt. Mehrfach beobachtete man durch Filariasis ausgelöste neuro-psychische Komplikationen. Wie CARAYON et

al.(1959) angaben, wurden in der Literatur über 50 Fälle beschrieben. Sie selbst berichteten von vier Patienten, zwei hatten eine Loa loa-Infektion, bei den anderen beiden wurden Mikrofilarien von *W.bancrofti* im Blut nachgewiesen. Einer der beiden hatte einen chronischen Spasmus des rechten Armes, der nach Behandlung mit Hetrazan zurückging.

E. Diagnose

I.) Mikrofilarien-Nachweis: Die Diagnose einer Filariasis kann auf dem Nachweis der Parasiten (Mikrofilarien, adulte Würmer), dem klinischen Bild, den Hautreaktionen auf Filarien-antigene und der Komplementbindungsreaktion (KBR) beruhen. Bei der Infektion mit *W.bancrofti* und *B.malayi* ist jedoch der Nachweis von Mikrofilarien die einzige objektive Methode, die in der Praxis in großem Maßstab durchführbar ist. In der Hauptsache wird der Nachweis von Mikrofilarien im Blut vorgenommen; jedoch wurden auch an anderen Stellen im Körper Mikrofilarien gefunden, so im Urin, in der Hydrocelen- und Ascitesflüssigkeit, in Ausstrichen excidiierter Lymphdrüsen, in der Chylocelenflüssigkeit, den Testes, einigen Organen (z.B. Lunge, Milz) und selten in der Cerebrospinalflüssigkeit. GOSH (1961) fand Mikrofilarien von *W.bancrofti* in verschiedenen Degenerationsstadien in einem organisierten Thrombus. Er nahm an, daß es sich weniger um eine lokale Thrombophlebitis mit darin enthaltenen Mikrofilarien, als vielmehr um einen Parasiten-Embolus handle. Dieser hatte sich offenbar infolge der Behandlung mit Hetrazan gebildet. Die Skarifikation der Haut zum Nachweis von Mikrofilarien ergab bei der Filariasis bancrofti keine positiven Resultate (NEVES 1954): 94% der Patienten hatten Mikrofilarien im Blut, während die gleichzeitig vorgenommene Untersuchung von Hautlymphe negativ ausfiel.

Die Mikrofilarien sind oft schon wenige Monate nach der Infektion im Blut anzutreffen. JORDAN (1954b) z.B. konnte Mikrofilarien von *W.bancrofti* bei einem kleinen Kind von acht Monaten nachweisen, und DIWAN CHAND et al. (1961) fanden sogar Mikrofilarien von *W.bancrofti* bei einem Kind von sechs Monaten. Mikrofilarien von *B.malayi* wurden von TURNER (1959a) bei einem Kind von dreieinhalb Monaten festgestellt. Man muß demnach annehmen, daß

bereits nach so kurzer Zeit adulte Würmer vorhanden sind, die Mikrofilarien abgeben (s. auch Abschnitt B. II). Weshalb selbst nach einjährigem Aufenthalt in einem endemischen Gebiet bei amerikanischen Soldaten in Liberia keine Mikrofilarien im Blut anzutreffen waren, ist schwer zu erklären (DILLER 1947). Vielleicht waren zu diesem Zeitpunkt noch keine adulten Würmer vorhanden oder die Infektionschance war auf Grund der Lebensbedingungen geringer als für die einheimische Bevölkerung.

Der Zeitpunkt der Blutentnahme zum Nachweis von Mikrofilarien muß die Periodizität derselben berücksichtigen. Diese ändert sich entsprechend der Wurmart - wie z.B. in Malaya - oft bereits in einem Gebiet innerhalb weniger Meilen (TURNER et al. 1957). Bei nächtlicher Periodizität ist eine Feststellung der Infektion um so leichter möglich, je später in der Nacht die Blutentnahme vorgenommen wird. In Neu-Guinea z.B. fand sich der Höhepunkt der Mikrofilariämie um Mitternacht (SOUTH PACIFIC COMMISSION 1957a) und in Malaya konnten TURNER et al. (1957) im Penang-Kedah-Gebiet ähnliche Beobachtungen machen. Werden die Blutuntersuchungen früher vorgenommen, so wird ein gewisser Prozentsatz infizierter Patienten übersehen, da die Mikrofilarien bei ihnen noch nicht im Blut nachweisbar sind. DEANE (1949) z.B. stellte fest, daß von 968 Personen, die zwischen 19^h und 21³⁰ untersucht wurden 12,3% Mikrofilarien in ihrem Blut aufwiesen, während es zwischen 23³⁰ und 3 Uhr 14,3% waren. Dieser Unterschied wurde jedoch als zu unbedeutend angesehen, um die Nachtruhe der zu untersuchenden Bevölkerung zu stören.

JORDAN (1954a) weist auf verschiedene Faktoren hin, die die Mikrofilariämie beeinflussen. Er beobachtete z.B., daß Patienten mit Verletzungen oder mit "Ulcus tropicum" viel öfter Mikrofilarien in ihrem Blut aufwiesen, als Patienten mit anderen Erkrankungen. Es wird angenommen, daß Gewebszerstörung und Schock möglicherweise die Freisetzung einer Substanz bewirken, die auf die Mikrofilarien in der Lunge einwirkt und sie zur Auswanderung in die peripheren Blutgefäße veranlaßt, oder die auf die Uteri der adulten Weibchen von *W.bancrofti* einwirkt und sie zur Kontraktion und Ausstoßung von Mikrofilarien in das zirkulierende Blut bringt. Es wurde auch beobachtet, daß eine Mikrofilariämie bei febrilen - z.B. an Malaria erkrankten - Patienten seltener

zu finden war, als bei fieberfreien Patienten.

Wie durch wiederholte Untersuchungen festgestellt wurde, sind die Mikrofilarien zahlenmäßig am höchsten im Kapillarblut nachzuweisen, wobei es gleichgültig ist, ob das Blut vom Finger (abgesehen vom Daumen) oder vom Ohr entnommen wurde (GALLIARD et al. 1947b). Vergleichende Untersuchungen über die Mikrofilariendichte in verschiedenen Bereichen des Gefäßsystems wurden u.a. von WANG et al. (1958) vorgenommen. Sie fanden bei Mikrofilarien-Zählungen von 60 mm³ Blutproben, die gleichzeitig von der Arteria femoralis, von Hautkapillaren und von der Vena brachialis bei 10 Patienten mit Filariasis bancrofti entnommen wurden, folgende Mikrofilarien-Gesamtzahlen:

	9 Uhr abends	6 Uhr morgens
Kapillare	2520 Mikrofil./600 mm ³ Blut	1472 Mikrofil./600 mm ³ Blut
Arterie	1503 " " "	651 " "
Vene	1440 " " "	956 " "

Tabelle 1) Vergleichende Mikrofilarien-Zählungen im Kapillar-, Arterien- und Venenblut von 10 Patienten.

Untersuchungen, die um 9 Uhr morgens und um 2 Uhr nachmittags vorgenommen wurden, ergaben zu geringe Mikrofilarien-Zahlen, um irgend eine Bedeutung zu haben.

Andererseits wurde festgestellt, daß insbesondere nach Hetrazan-Behandlung im Zentrifugat von 1 cm³ venösen Blutes relativ mehr Mikrofilarien nachgewiesen werden konnten, als im Kapillarblut, wobei die Probe hier allerdings nur 20 mm³ betrug (MANSON-BAHR 1952b). Ob dieser Befund u.U. darauf beruht, daß durch die Hetrazan-Behandlung der periphere Kreislauf von Mikrofilarien gereinigt wurde, müßte durch die Untersuchung einer größeren Kapillarblutmenge geklärt werden.

Von der "Internationalen Filariasis-Konferenz" 1951 (BRYGOO 1952) wurde die Untersuchung von 20 mm³ Kapillarblut zum Nachweis einer Mikrofilariämie empfohlen. Untersucht man jedoch eine größere Kapillarblutmenge, so ist der Prozentsatz der Mikrofilarien-Träger deutlich höher. So fanden THOORIS et al. (1956) bei einer Kontrolluntersuchung 291 Mikrofilarien-Träger von *W. bancrofti* nach Hetrazan-Behandlung, wenn von allen

untersuchten Patienten jeweils vier Blutaussstriche zu je 20 mm³ hergestellt wurden. Viele Mikrofilarien-Träger wären jedoch übersehen worden, wenn man nicht alle 4 Blutaussstriche untersucht hätte (Tabelle 2).

	Zahl der unters. Patienten	Zahl der Pat. mit Mikrofil.	Prozentsatz der Pat. mit Mikrofil.
1. Blutaussstrich	291	130	45 %
2. "	"	188	62 %
3. "	"	240	82 %
4. "	"	291	100 %

Tabelle 2) Mikrofilarien-Zählungen in ein bis vier Blutaussstrichen pro Person.

Diese Befunde zeigen, daß die Untersuchung von nur 20 mm³ Kapillarblut ungenaue Ergebnisse brachte. Auch TURNER (1959a) forderte zur Diagnose der Filariasis malayi die Untersuchung einer größeren (60 mm³) Kapillarblutmenge. (s. auch EDESON 1959, SASA et al. 1963).

Bei der Filariasis bancrofti sind Mikrofilarien oft in einem früheren Lebensalter im Blut nachweisbar, als klinische Symptome. Gewöhnlich nimmt die Zahl der Mikrofilarien-Träger bis zum 21.-30. Lebensjahr zu (IYENGAR 1952). RAGHAVAN et al. (1958) erhoben gleiche Befunde bei der Filariasis malayi. Nach dem 30. Lebensjahr etwa treten die klinischen Symptome (z.B. Elephantiasis) immer stärker in den Vordergrund und es wurde beobachtet, daß zugleich die Zahl der Mikrofilarien im Blut fortschreitend abnimmt (IYENGAR 1952). Die Mikrofilarien können schließlich ganz aus dem Blut verschwinden. Infolgedessen sind bei vielen Patienten mit klinischen Symptomen seltener Mikrofilarien nachweisbar als bei symptomlosen Patienten (s. Tabelle 3).

	Anzahl der unters. Personen	Personen mit Mikrofil.	Prozentsatz der Per- sonen mit Mikrofil.
<u>Ohne</u> klin. Symptome	3011	582	<u>19,2 %</u>
<u>Mit</u> klin. Symptomen	817	103	<u>12,6 %</u>

Tabelle 3) Klinische Symptome und Mikrofilarien-Nachweis.

Die Zahl der Mikrofilarien im Blut ist bei männlichen Personen oft etwas größer als bei weiblichen (BEYE et al. 1952), ebenso die Anzahl der infizierten männlichen Personen. Dies setzt voraus, daß die Männer - wohl infolge ihres längeren Aufenthaltes in den Sümpfen und Urwäldern - stärker infiziert sind (SOUTH PACIFIC COMMISSION 1957b). In Küstengebieten, wo die männlichen Personen sich hauptsächlich auf dem Meer zum Fischfang aufhielten, war die Zahl der infizierten weiblichen Personen größer als die der männlichen (FAN et al. 1957). Beobachtungen von CHATTERJEE et al. (1964) lassen annehmen, daß möglicherweise auch ein hormonaler Einfluß für die größere Anzahl infizierter männlicher Personen verantwortlich ist. Sie fanden einen größeren Prozentsatz infizierter männlicher Personen bis zum Alter von 45 Jahren, während in der folgenden Altersstufe eine Abnahme der Zahl der infizierten männlichen und eine Zunahme der infizierten weiblichen Personen festgestellt wurde. Eine größere Infektionschance eines Geschlechts halten sie bei dieser hauptsächlich städtischen Bevölkerung für unwahrscheinlich.

Es ist noch unklar, wieso viele Menschen, die oft von infektiösen Mücken gestochen werden, weder Mikrofilarien noch klinische Symptome einer Filariasis bei der Untersuchung aufweisen (WILSON 1961). Wahrscheinlich entwickeln viele Personen eine Immunität gegenüber der Infektion, mit deren Hilfe sie dieselbe überwinden oder so stark abschwächen können, daß sie nicht mehr nachgewiesen werden kann. Ist eine Reinfektion nicht mehr möglich, z.B. infolge einer Umsiedlung, so verschwinden nach Beobachtungen von JACHOWSKI et al. (1951) die Mikrofilarien in etwas mehr als fünf Jahren aus dem Blut. CONN et al. (1952) berichteten allerdings von einem Fall mit symptomloser Mikrofilariämie (*W. bancrofti*), den sie siebeneinhalb Jahre nach Beendigung der Reinfektionsmöglichkeit untersuchten.

Zum Nachweis der Mikrofilarien im Blut wird gewöhnlich die bekannte Technik des "Dicken Tropfens" mit Färbung nach Giemsa angewandt. Ein neues Verfahren zum Nachweis der Mikrofilarien im frischen Blut wurde von GIOVENCO (1963) entwickelt: Ein Blutstropfen wird auf die nicht-haftende Seite eines 2 cm breiten Tesafilmstreifens gebracht und mit einem gleichen Tesafilmstreifen (dessen nicht-haftende Seite nach oben gekehrt) bedeckt. Es muß darauf geachtet werden, daß sich zwischen den

beiden Tesafilmstreifen keine Luftblasen befinden. Lebende Mikrofilarien können dann mit einem Okular sogar bei Monschein festgestellt werden. GIWENCO (1963) konnte in seinen Präparaten Mikrofilarien sechs Stunden am Leben erhalten und sie bis zu 36 Tage lang nachweisen. Das Verfahren eignet sich auch für die Entdeckung von Eiern oder Larven anderer Helminthen, wie Onchocerca oder Guineawurm.

Zum Nachweis weniger Mikrofilarien ist ihre Anreicherung im Venenblut erforderlich. Am bekanntesten ist das Anreicherungsverfahren nach Fülleborn, ferner das von Knott. Gute Ergebnisse wurden auch mit dem Verfahren von HARRIS und SUMMERS (1945) erzielt: Es werden 4 cm³ Venenblut in ein Röhrchen gefüllt, das 0,01 cm³ einer Heparinlösung enthält (Liquemin Roche-Organon Inc. 1 ml enthält 10 mg gereinigtes Heparin), 4 cm³ einer 2 % wässrigen Lösung von Saponin werden hinzugefügt und mit dem Blut vermischt. Nach vollständiger Hämolyse werden 6 cm³ der Mischung 10 Min. zentrifugiert (2000 r./min.). Die überstehende Flüssigkeit wird entfernt und 0,1 cm³ im Röhrchen belassen. Das Sediment wird auf einem Objektträger ausgestrichen und mit schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop untersucht. Wenn es wünschenswert erscheint, kann das Präparat nachher noch gefärbt werden. Dieses Verfahren wurde auch von DE FIGUEIREDO (1952) empfohlen, der mit ihm die besten Ergebnisse erzielte.

Die Merkmale der verschiedenen Filarienarten treten am deutlichsten im gefärbten Präparat hervor. Dieses wird daher für differential-diagnostische Untersuchungen angefertigt. Nach Beschreibung verschiedener Färbungen kommt GOLVAN (1957) zu der Überzeugung, daß die Färbung nach Giemsa die einfachste ist, die auch am konstantesten gute Resultate ergibt.

II.) Nachweis von adulten Filarien. In der Praxis werden adulte Filarien naturgemäß bedeutend seltener gefunden als Mikrofilarien. Als diagnostisches Verfahren wäre ein solcher Nachweis bedeutend schwieriger durchzuführen, da er mehr Zeit in Anspruch nimmt und die chirurgische Entfernung von Lymphknoten erforderlich macht. Außerdem ist er bei Untersuchungen im Feld nicht anwendbar. Dennoch kann sich der Nachweis von adulten Filarien in einigen Fällen als nützlich erweisen. Bei vielen Personen, die keine Mikrofilarien in ihrem Blut hatten, konnten durch Biopsien adulte

Filarienwürmer entfernt werden (GALLIARD zitiert nach MONTESTRUC 1948). Von ähnlichen Erfahrungen berichteten auch SEN GUPTA et al. (1963).

Adulte und unreife Würmer von *W.bancrofti* sind sehr oft in den Lymphgefäßen zu finden, die die Arteria spermatica und den Samenstrang, bzw. die Ovarialgefäße begleiten (ROMITI 1956). Jedoch wurden sie auch an anderen Stellen nachgewiesen. So berichtete LAMPE (1950) von der Extraktion eines Weibchens aus der Augenvorderkammer eines 18 Monate alten Kindes; CASILE (1952) fand eine adulte Filarie in einem Epididymisabszeß; THOORIS et al. (1956) sahen bei einer Autopsie vier adulte Filarien im Skrotum, eine im Mesenterium, eine im Omentum; YUCEL et al. (1960) berichteten von zwei adulten Filarien, die durch Biopsie aus einer schmerzhaften Schwellung oberhalb des linken inneren Malleolus entfernt wurden und SEN GUPTA et al. (1963) fanden adulte Weibchen in einer kleinen Schwellung der rechten Brust bei einer Indurin. Die lebendigen Würmer sind sehr aktiv und die Männchen und Weibchen werden gewöhnlich zusammen angetroffen, wobei jedoch die Weibchen an Zahl vorherrschen. Die relative Seltenheit der Männchen beruht wohl darauf, daß diese sich oft frei und ausgestreckt in gesundem Gewebe befinden, wo sie weniger leicht gefunden werden (FAIN 1951). Adulte Würmer von *W.bancrofti* und *B.malayi* konnten schon nach einer Entwicklungszeit von etwa drei Monaten im Biopsiematerial nachgewiesen werden (WARTMANN 1947, EDESON et al. 1959a). Verkalkte adulte Würmer wurden röntgenologisch zuerst von O'CONNOR et al. (zit. n. MANSON-BAHR 1959) festgestellt. Für die Diagnose der Filariasis bancrofti und Filariasis malayi hat dieser Nachweis jedoch keine Bedeutung erlangt, da die Untersuchung auf Mikrofilarien und auf klinische Symptome leichter durchzuführen ist.

III.) die oben beschriebenen klinischen Symptome (s. Abschnitt D) reichen - wenn sie sehr ausgeprägt sind - zur Diagnose einer Filariasis meistens aus. Dies gilt insbesondere dann von Bedeutung, wenn keine Mikrofilarien nachgewiesen werden können.

IV.) Hautteste: Diese sind zur Diagnose von Filarienerkrankungen wiederholt versucht worden. Das am meisten verwendete Antigen wurde aus einer Filarie des Hundes, *Dirofilaria immitis*, hergestellt. Es wurde jedoch sehr bald erkannt, daß dieses Antigen, ebenso wie die meisten anderen Filarienantigene, auch auf

andere Nematoden ansprach, d.h. gruppenspezifische Substanzen aufwies. Eine Ausnahme bilden nach Untersuchungen von TANABE (1959) Antigene, die er von *W.bancrofti* herstellte. Er verwendete drei verschiedene Antigene: Eines wurde aus dem Urin infizierter, mit Hetrazan behandelter Patienten mit Filariasis *bancrofti* gewonnen. Das zweite Antigen bestand aus dem Extrakt von Filarien-Larven in Mücken und das dritte Antigen war ein Elektrolysat von Mikrofilarien. Diese drei Antigene erwiesen sich als spezifisch für Filariasis; gruppenspezifische Reaktionen konnte TANABE (1959) bei ihnen nicht feststellen. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen werden in Tabelle 4) wiedergegeben. Einige nicht infizierte Kontrollpersonen zeigten gleichfalls positive Hautreaktionen.

	Infizierte Personen	Inf. Pers. mit pos. Reaktion	Nicht-inf. Personen	Nicht-inf. Pers. mit pos. Reakt.
1. Antigen	49	29	36	8
2. Antigen	15	9	31	4
3. Antigen	30	22	--	--

Tabelle 4) Hautreaktionen infizierter und nicht-infizierter Personen auf *W.bancrofti*-Antigen.

Die oben erwähnten gruppenspezifischen Substanzen bewirken nicht nur bei den verschiedenen menschlichen Filarieninfektionen positive Reaktionen, sondern auch bei Infektionen mit Eingeweide-Nematoden. Außerdem muß auch eine Sensibilisierung des Menschen durch tierische Filarien in Betracht gezogen werden. Man kann annehmen, daß z.B. metacyclische Larven tierpathogener Filarien durch Mückenstiche auf den Menschen übertragen und in der Haut zerstört werden. Ihr Abbau könnte zu Sensibilisierung führen und gruppenspezifische Reaktionen bewirken. Außerdem werden auch bei solchen Personen positive Reaktionen gefunden, die nie in endemischen Gebieten gewesen waren und auch keine Infektion mit Eingeweidewürmern erkennen ließen. Der Prozentsatz dieser Personen beträgt bei Untersuchungen mit dem *Dirofilaria immitis*-Antigen etwa 10 % (LAMPE 1950, WHARTON et al. 1946).

Die Hautreaktionen treten offensichtlich in Abhängigkeit von der Zeit auf, die man in einem Gebiet verbracht hat, in dem

Filariasis vorkommt. So fanden BEYE et al. (1956), daß 36 Europäer, die weniger als sechs Monate in Tahiti ansässig waren, keine positiven Hautreaktionen aufwiesen. Von 813 Europäern und Polynesiern, die nach Französisch-Ozeanien zugezogen waren, zeigten 10 % derjenigen positive Hautreaktionen, die bis zu zwei Jahre dort lebten, während die, welche mehr als fünf Jahre dort ansässig waren, zu 65 % positive Reaktionen aufwiesen (BEYE et al. 1956). Auf Grund der Untersuchungen wird angenommen, daß positive Hautreaktionen nur auf infektiösen Mückenstichen beruhen, ohne daß bei den untersuchten Personen Symptome einer Filariasis oder Parasiten nachweisbar sein müssen (LAMPE 1950). Der Ausfall der Hautteste ist wahrscheinlich auch vom klinischen Stadium der Erkrankung abhängig. So wiesen in Okinawa praktisch alle Patienten mit Elephantiasis negative Hautreaktionen auf (FRANKS et al. 1947, s. auch BEYE et al. 1956). Auch gaben viele Personen negative Hautreaktionen, trotzdem in ihrem Blut Mikrofilarien nachweisbar waren (FRANKS et al. 1947, BEYE et al. 1956). Bei älteren Bewohnern von Okinawa waren die Hautreaktionen öfter negativ als bei jüngeren (FRANKS et al. 1947). Die Hautreaktionen auf *Dirofilaria immitis*-Antigen treten nach Untersuchungen von BEYE et al. (1953 und 1956) bei männlichen und weiblichen Personen einer Altersstufe etwa gleich häufig auf, obwohl gleichzeitige Untersuchung auf Mikrofilarien ein deutlich höheres Vorkommen derselben bei männlichen Personen erkennen ließ. Ein Hauttest reicht demnach zur sicheren Diagnose der Filariasis bancrofti und malayi allein nicht aus. Ein positiver Hauttest kann jedoch in Verbindung mit klinischen Symptomen zur Bestätigung der Diagnose von Wert sein.

V.) Die Komplementbindungsreaktion (KBR) war - ähnlich wie der Hauttest - von enttäuschend geringer Spezifität. Auch hier wurden die meisten Untersuchungen mit *D.immitis*-Antigen vorgenommen und das Bestehen einer Gruppenreaktion nachgewiesen, d.h. es traten nicht nur bei der Filariasis bancrofti und Filariasis malayi positive Hautreaktionen auf, sondern auch bei den anderen Filariosen des Menschen. Es wurde sogar festgestellt, daß die KBR am häufigsten bei der Loa loa-Infektion, dagegen am seltensten bei der Filariasis bancrofti positiv ausfiel (RIDLEY 1956). Auch hier muß daran gedacht werden, daß u.U. tierische Filarien für die positive KBR verantwortlich sein können (MINNING et al. 1956).

Für die Praxis ist die KBR insbesondere dann von Bedeutung, wenn im frühen Stadium der Erkrankung noch keine Mikrofilarien im Blut nachweisbar sind und auch klinische Symptome fehlen.

F. Therapie

I.) Chemotherapie

1.) Arsen und Antimon. Für die chemotherapeutische Behandlung einer Infektion mit *W.bancrofti* und *B.malayi* standen früher nur Arsen- und Antimonverbindungen zur Verfügung. Diese Substanzen wirken vorwiegend auf die adulten Filarien und töten sie größtenteils ab. Sie rufen häufig starke Nebenwirkungen hervor; in einem Fall kam es nach nur dreimaliger Injektion von Arsenamid zu einer tödlichen Lebernekrose. Die Arsen- und Antimonverbindungen waren daher für mehrere Jahre von dem inzwischen gefundenen Piperazinderivat Hetrazan, das leichter zu verabreichen und weniger toxisch ist, weitgehend verdrängt worden. Erst durch die Entwicklung der Arsenverbindung "Mel W" und der Antimonverbindung "MSbB", die offensichtlich keine toxischen Eigenschaften aufweisen, hat die Bedeutung von Arsen- und Antimonverbindungen wieder zugenommen.

a.) Mel W. Versuche, die FRIEDHEIM et al. (1959) mit der Arsenverbindung "MEL W" bei der Filariasis bancrofti durchführten, waren erfolgversprechend. Mel W (=Pentylthiarsaphenylmelamin) ist ein wasserlösliches, i.m. injizierbares Derivat von Mel B (=Melarsoprol). In Ägypten (FRIEDHEIM et al. 1959) wurden drei



Mel W (Summenformel: $C_{13}H_{11}O_4N_6S_2AsK_2$)

Personen, die eine geringe Mikrofilariämie (*W.bancrofti*) aufwiesen, mit 0,1g Mel W i.m. tgl. an vier aufeinander folgenden Tagen behandelt (Gesamtdosis pro Person 0,4g Mel W). Einer der Patienten erhielt nach einer Woche nochmals an drei aufeinander folgenden Tagen 0,15g, 0,2g und 0,2g Mel W i.m. (Gesamtdosis 0,95g Mel W). Bei dem Patienten, der 0,95g Mel W erhalten hatte, konnten 12 Tage

nach der ersten Behandlung drei tote adulte Würmer in einem excidierten Lymphknoten festgestellt werden. Bei allen drei Patienten stieg einige Tage nach der Behandlung die Zahl der Mikrofilarien im Blut an und kehrte dann auf ihr ursprüngliches Niveau zurück. Es ist wohl anzunehmen, daß die Mikrofilarien auch noch im Laufe der Zeit aus dem Blut verschwinden, vorausgesetzt, daß wirklich keine adulten Würmer oder metacyclischen Filarienlarven die Behandlung überlebten.

In Liberia wurden zwei Patienten, die eine hohe Mikrofilariämie aufwiesen, ebenfalls mit Mel W behandelt. Sie erhielten 0,2g Mel W i.m. tgl. an drei aufeinander folgenden Tagen (Gesamtdosis 0,6g Mel W pro Person). Bei einem dieser Patienten waren die Mikrofilarien bis zur 13. Woche nach der Behandlung ganz aus dem Blut verschwunden, bei dem anderen war die Zahl der Mikrofilarien innerhalb von 8 Wochen auf 24 % ihres ursprünglichen Niveaus gesunken (FRIEDHEIM et al. 1959).

Ähnliche Erfolge hatte FRIEDHEIM (1962b) nach der Behandlung von 35 Patienten mit *W. bancrofti*. Die Patienten erhielten ein bis fünf intramuskuläre Injektionen von jeweils ca. 10 mg pro kg Körpergewicht (Einmalige Maximaldosis 700mg; Gesamtdosis 10 bis 50 mg pro kg Körpergewicht). Pro Tag wurde nur eine Injektion verabreicht. 10 bis 12 Monate nach der Behandlung waren bei 28 Patienten keine Mikrofilarien mehr nachweisbar. Bei den übrigen 7 Patienten war die Zahl der Mikrofilarien auf 1 - 37 % (durchschnittlich 7 %) reduziert. Bei mehr als drei Injektionen wurde die Wirkung nicht stärker als bei drei Injektionen (s. auch McCARTHY et al. 1962, VAN DIJK 1963).

Die Ergebnisse der Behandlung mit Mel W deuten darauf hin, daß die adulten Würmer (insbesondere die Weibchen) oder einige von ihnen durch die Behandlung abgetötet wurden, und daß die Mikrofilarien allmählich von selbst absterben. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um zu zeigen, ob Mel W erfolgreicher und vor allem weniger gefährlich ist als die Arsenamide. Die bisher beobachteten Nebenwirkungen waren leichter Natur und verschwanden nach etwa vier Tagen. Die Begrenzung der Behandlung auf drei bis vier Tage würde sicher von großem Vorteil sein, und durch die intramuskuläre Injektion könnten Magen-Darmstörungen vermieden werden (FRIEDHEIM et al. 1959, FRIEDHEIM 1961,

FRIEDHEIM 1962b). VAN DIJK (1963) betonte, daß er keine ernstesten toxischen Reaktionen bei der Behandlung der Filariasis bancrofti mit Mel W beobachten konnte.

Auch bei anderen Filariosen, z.B. bei der Infektion mit *Onchocerca volvulus*, wurde Mel W mit gutem Erfolg angewandt. FRIEDHEIM et al. (1960) verabreichten einem Patienten mit Onchocercose am ersten Behandlungstag 120 mg Mel W i.m., an den folgenden drei Tagen je 200 mg Mel W i.m. Nach 17 Tagen erhielt der Patient nochmals die gleiche viertägige Behandlung (Gesamtdosis 1,440 g Mel W). Nach einem Jahr waren bei dem Patienten keine Mikrofilarien mehr nachweisbar; die Knoten am Körper waren verschwunden (s. auch FRIEDHEIM 1961). Einem anderen Patienten mit Onchocercose verabreichte FRIEDHEIM (1964) am ersten Behandlungstag 4 x 200 mg Mel W. Nach 14 Tagen erhielt der Patient nochmals die gleiche Menge (Gesamtdosis 1,600 g). 26 Monate später war die Zahl der in vier Hautstückchen nachweisbaren Mikrofilarien von 877 (vor der Behandlung) auf 4 zurückgegangen. In einem Knoten, der 20 Monate nach der Behandlung entfernt wurde, befanden sich tote Würmer. LARTIGUE (1964) bestätigte durch seine Untersuchungen die Wirkung des Mel W auf *O. volvulus*. Er verabreichte seinen Patienten eine einzige intramuskuläre Injektion von Mel W (Gesamtdosis 5 mg pro kg; bzw. 7,5 mg pro kg Körpergewicht), 10 Monate nach der Behandlung waren bei den Patienten, die 7,5 mg Mel W pro Kg erhalten hatten, alle adulten Weibchen abgestorben. Mikrofilarien waren nur noch bei einem Patienten nachweisbar. Die Ergebnisse waren weniger günstig bei einer Dosis von 5 mg Mel W pro kg Körpergewicht. Weitere Experimente wurden eingeleitet.

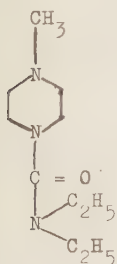
b.) MSbB. Mit der Antimonverbindung "MSbB" (=4-melaminyl-1-methylolcyclo(äthylendithiastibin)benzen) behandelte FRIEDHEIM (1962a) in Tanganyika 10 Patienten, die eine Filariasis bancrofti aufwiesen. Alle Patienten hatten Mikrofilarien in ihrem Blut. Das Medikament wurde oral in Gelatinekapseln (0,2 g MSbB pro Kapsel) verabreicht. Die tägliche Dosis betrug 8,4 bis 19,2 mg pro kg Körpergewicht; die Behandlung dauerte 6 bis 10 Tage (Gesamtdosis 49 bis 138 mg pro Kg Körpergewicht). Nach einem Monat waren bei 6 der 10 Patienten die Mikrofilarien aus dem Blut verschwunden; bei einem sogar aus der Hydrozelenflüssigkeit. Bei den übrigen 4 Patienten hatte sich die Zahl der Mikrofilarien im Blut verrin-

gert. Die Ergebnisse scheinen besser zu sein, wenn das Medikament dreimal pro Tag statt einmal pro Tag verabreicht wird (FRIEDHEIM 1962a). Es wird angenommen, daß das Medikament hauptsächlich auf die adulten Würmer einwirkt; nur in hohen Dosen auch auf die Mikrofilarien. Bei einem Patienten konnten abgestorbene Würmer im Biopsiematerial nachgewiesen werden (FRIEDHEIM 1962c). Die Nebenreaktionen, hauptsächlich Magen-Darmstörungen und Hautausschläge, traten gegen Ende der Behandlung auf und klangen innerhalb einer Woche ab. Sie sind häufiger und intensiver bei höherer Dosierung (FRIEDHEIM 1962a und 1962c).

Sollten sich diese Medikamente bei weiteren Untersuchungen in der wirksamen Dosierung als ausreichend verträglich für den Menschen erweisen, würden sie als makrofilarizide Mittel eine wertvolle Hilfe zur Bekämpfung der Filariasis darstellen.

2.) Hetrazan. Auf der Suche nach filariziden Substanzen fanden HEWITT et al. (1947a, 1947b und 1947c), daß viele Piperazin-Derivate eine starke antifilarielle Wirkung auf Litomosoides

carinii, eine Filarie der Baumwollratte, und auf Dirofilaria immitis, eine Hundefilarie, aufwiesen. Insbesondere das 1-diaethylcarbamyl-4-methylpiperazin-hydrochlorid, als "Hetrazan", "Banocide" oder "Notezine" im Handel, bewirkte eine sofortige, starke Reduktion der Mikrofilarien in Baumwollratten und Hunden, ohne in therapeutischen Dosen toxische Wirkungen hervorzurufen. Nach mehrfacher Verabreichung von Hetrazan starben in Baumwollratten auch die adulten Würmer ab.



Hetrazan

a.) Wirkung auf die Mikrofilarien des Menschen. Von SANTIAGO-STEVENSON et al. (1947) wurde Hetrazan erstmals zur Behandlung einer menschlichen Filariasis, der Infektion mit W.bancrofti, mit Erfolg angewandt. Wie SANTIAGO-STEVENSON et al. (1947) beobachteten, zeigten die mit Hetrazan behandelten Patienten einen deutlichen Abfall der Mikrofilarien-Zahl im Blut. Bei einer Dosierung von 3 x 0,5 mg pro kg tgl. oral über 3 bis 21 Tage wurden 13 der 26 behandelten Patienten innerhalb von 8 bis 53 Tagen von Mikrofilarien frei. Auch die anderen, die noch Mikrofilarien in ihrem Blut aufwiesen, zeigten eine deutliche Verminderung der

Mikrofilarien-Zahl. Bei einer 15 Monate später erfolgenden Nachuntersuchung waren wiederum 13 der behandelten 26 Patienten frei von Mikrofilarien; 10 weitere Patienten wiesen noch Mikrofilarien im Blut auf, jedoch weniger als vor der Behandlung.

Werden größere Mengen von Hetrazan - als oben angegeben - verwendet, so verschinden die Mikrofilarien noch schneller aus dem Blut. So fanden HAWKING et al. (1949), daß täglich 12 - 20 mg Hetrazan pro kg Körpergewicht, oral verabreicht, das Blut gewöhnlich in 3 Tagen oder noch eher von Mikrofilarien (*W.bancrofti*) reinigte. Aber auch hier waren bei etlichen Patienten einige Mikrofilarien bis zur Beendigung der Untersuchungszeit nach 3 Monaten nachweisbar. Wurde die einzelne Dosis von oral 20 mg pro kg Körpergewicht, die die einmalige Toleranzdosis von Hetrazan für den Menschen zu sein scheint, abends verabreicht, wenn die Zahl der Mikrofilarien im Blut zunahm, so verschwanden 60 - 80 % derselben in einer halben Stunde; wurde sie i.v. gegeben, so waren etwa 60 % der Mikrofilarien in 4 Min. aus dem Blut verschwunden. Demnach konnten nicht in jedem Fall alle Mikrofilarien aus dem Blut entfernt werden; oft sogar dann nicht, wenn sehr hohe Dosierungen verabreicht wurden. Gewöhnlich waren es die Patienten mit sehr hohen Mikrofilarien-Zahlen, bei denen eine vollständige Beseitigung der Mikrofilarien nicht gelang. Auch wurde bei der Nachuntersuchung immer wieder festgestellt, daß ein gewisser Prozentsatz der Patienten, die sofort nach der Behandlung frei von Mikrofilarien waren, später - wenn auch in geringeren Mengen - wieder Mikrofilarien im Blut aufwies. Wurde bei Patienten, die noch oder wieder Mikrofilarien im Blut hatten, eine zweite Behandlung durchgeführt, so wurde erneut eine Abnahme der Mikrofilarien im Blut bemerkt. Diese war jedoch nicht so drastisch wie bei der ersten Behandlung. Die Ursache liegt möglicherweise in der Resorption der Droge. Auf die Mikrofilarien im Urin, z.B. bei Patienten mit Chylurie, wirkt Hetrazan ähnlich wie auf die Mikrofilarien im Blut; auch hier konnte Abnahme oder Verschwinden derselben beobachtet werden.

Die Art der Einwirkung von Hetrazan auf die Parasiten wurde von HAWKING et al. (1948) an Baumwollratten untersucht. Sie stellten fest, daß Hetrazan in vitro keine Wirkung auf die Mikrofilarien ausübte. Wurden die Ratten jedoch oral, intraperitoneal oder i.v. mit Hetrazan behandelt, so wurde nach der 6 Std. später

erfolgenden Abtötung der Tiere eine Anhäufung der Mikrofilarien in der Leber nachgewiesen. Sie waren dort von Phagozyten umgeben. Der Anstieg der Mikrofilarien in der Leber hielt einige Stunden an (HAWKING et al. 1950). In 24 Stunden sank dann die Zahl der Mikrofilarien in der Leber wieder auf das ursprüngliche Niveau, ohne daß eine entsprechende Zunahme der Zahl der Mikrofilarien im Blut auftrat. Es muß daher angenommen werden, daß Hetrazan die Mikrofilarien so beeinflußt, daß sie durch die Phagozyten des RES angegriffen und zerstört werden können. Hetrazan müßte demnach eine Opsonin-ähnliche Wirkung haben (Opsonine sind Immunkörper, die Bakterien so verändern, daß sie von Leukozyten phagozytiert werden können). Die chemischen oder physikalischen Reaktionen, die diesem "opsonierendem Effekt" zugrundeliegen, sind noch unbekannt. Im Gegensatz zu den fixierten Makrophagen des RES, der Milz, in geringerem Maße des Knochenmarks, scheinen die in der Pleurahöhle freien Makrophagen eine geringere Rolle bei der Zerstörung der Mikrofilarien zu spielen. Splenektomie und i.v.-Injektion von kolloidalem Kupfer hatten keine Beeinflussung der Hetrazan-Wirkung zur Folge. Mikrofilarien, die keinen Kontakt mit Phagozyten haben, wie z.B. auch in serösen Häuten, werden nicht von Hetrazan angegriffen. So fanden HAWKING et al. (1949), daß Mikrofilarien in der Hydrozelenflüssigkeit von Patienten überlebten, deren Blut durch Hetrazan von Mikrofilarien frei geworden war. Auch wenn das Medikament direkt in die Hydrozele injiziert wurde, konnte keine Abnahme der Mikrofilarien-Zahl in derselben gefunden werden.

b.) Wirkung auf die adulten Würmer. HEWITT et al. (1947a, 1947b und 1947c) beobachteten bei ihren Versuchen mit Baumwollratten und Hunden, daß Hetrazan auch auf die adulten Filarien einwirkt und sie in hoher Dosierung sogar abtöten kann. Diese makrofilarizide Wirkung war um so ausgeprägter, je öfter das Medikament verabreicht und je später das Tier (Ratte oder Hund) abgetötet wurde. Gleiche Erfahrungen machten EDESON et al. (1959a) mit adulten Würmern von *B.malayi* und *B.pahangi* in Katzen. Doch selbst nach längerer intensiver Behandlung können einige adulte Würmer überleben (HAWKING et al. 1948, HAWKING et al. 1950). Unreife weibliche Würmer der Baumwollratte wurden in vivo durch Hetrazan nicht angegriffen, während unreife männliche Würmer

empfindlicher zu sein scheinen.

Die somit mehrfach nachgewiesene letale Wirkung von Hetrazan auf mindestens einen Teil der adulten Filarien konnte von RAMAKRISHNAN et al. (1963) bei seinen Versuchen nicht bestätigt werden. Selbst hohe Dosierung von Hetrazan (bis zu 250 mg pro kg Körpergewicht) tötete die adulte Filarie von *Litomosoides carinii* in experimentell infizierten Albino-Ratten nicht ab.

c.) Wirkung auf die klinischen Symptome. Hetrazan wirkt auf einige klinische Symptome eindeutig. Insbesondere die Lymphangitis-symptome, die wiederkehrenden Fieber-Attacken und die generalisierten Körperschmerzen nahmen nach Hetrazan-Behandlung ab (GALLIARD et al. 1949a, KENNEY et al. 1949). Auch bei bestehenden Hydrozelen durch Infektion mit *W.bancrofti* wirkte sich die Hetrazan-Behandlung teilweise günstig aus. So berichtete die East Africa High Commission (1953) über 17 Patienten mit unkomplizierter Hydrozele, die mit Hetrazan behandelt und ein weiteres Jahr lang beobachtet wurden. Bei 8 Patienten mit kleiner oder mäßiger Hydrozele wurde der Zustand völlig ausgeheilt; bei 7 Patienten wurden keine Veränderungen gefunden; 1 Patient zeigte Verbesserung der Symptome, 1 Patient Verschlechterung. 4 der nicht geheilten Patienten berichteten Verschwinden der störenden Fieber- und Schmerzanfälle.

Die Hetrazan-Behandlung der Elephantiasis bewirkt - wie wiederholt bei der Filariasis bancrofti (EAST AFRICA HIGH COMMISSION 1953 und 1954) und bei der Filariasis malayi (TURNER 1959b, HASSAN 1959) festgestellt wurde - selten eine deutliche Verminderung des Umfangs der vergrößerten Körperteile. Die periodischen Lymphangitis-anfälle, die bei der Elephantiasis auftreten, verschwinden jedoch oder sind stark verringert. Deshalb wird auch eine Hetrazan-Behandlung von Patienten mit Elephantiasis empfohlen. Es wurde sogar von einem Patienten mit Elephantiasis der Beine berichtet, der zweieinhalb Jahre nach der Behandlung untersucht wurde und bei dem die elephantoiden Schwellungen völlig verschwunden zu sein schienen (EAST AFRICA HIGH COMMISSION 1959). Andere klinische Symptome, wie die seltenen psychoneurotischen Störungen, konnten ebenfalls durch Hetrazan erfolgreich behandelt werden (KENNEY et al. 1950). Auch die Behandlung der "tropischen Eosinophilie" mit Hetrazan wurde mit gutem Erfolg durchgeführt, während Behandlung mit anderen Mitteln (z.B. Emetin, Penizillin, Streptomycin und andere Antibiotika, sowie

Antihistaminika) wirkungslos war (FRIESS et al. 1953). Durch die Behandlung der Patienten mit Hetrazan wurde auch die Zahl der Parasiten in den Mücken beeinflusst. Die durchschnittliche Anzahl Filarienlarven pro sezierter Mücke wurde deutlich verringert, wenn die Einwohner des Gebietes mit Hetrazan behandelt wurden (BONNET et al. 1956).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Hetrazan für die Behandlung und Beseitigung der Filariasis bancrofti, Filariasis malayi und anderer Filariosen von großer Bedeutung ist. Es wirkt jedoch auf die verschiedenen Filariosen des Menschen nicht in gleichem Maße. Während in den üblichen therapeutischen Dosierungen die Mikrofilarien von W.bancrofti und B.malayi, sowie die von Onchocerca volvulus und Loa loa oft beseitigt werden, ist es in diesen Mengen unwirksam gegen Mikrofilarien von Acanthocheilone perstans und Mansonella ozzardi.

d.) Dosierung. McGREGOR et al. (1952) ermittelten die kleinste Gesamtdosis Hetrazan, die Mikrofilarien von W.bancrofti permanent zu beseitigen vermag, zu 25 mg Hetrazanbase pro kg Körpergewicht. Von der EAST AFRICA HIGH COMMISSION (1950) wird jedoch empfohlen, wenn irgend möglich, mindestens eine Gesamtdosis von 70 mg Hetrazanbase pro kg Körpergewicht zu verabreichen. Von der ANN. NEW YORK ACADEMIE OF SCIENCE (1948) wurde eine Dosierung von 2 mg pro kg 3 x tgl. über 2 - 3 Wochen vorgeschlagen, da mit dieser Verabreichung sehr gute Ergebnisse erzielt worden waren (Gesamtdosis 84 - 126 mg pro kg Körpergewicht). Auch Verabreichung des Hetrazans in verschieden großen Intervallen zur "Massenbehandlung" wurde mit zum Teil sehr guten Erfolgen versucht. So verabreichten THOORIS et al. (1956) einmal monatlich 3 x tgl. 2 mg pro kg 12 Monate lang (Gesamtdosis 72 mg pro kg Körpergewicht). Patienten, die nach Ablauf des ersten Behandlungsjahres noch Mikrofilarien in ihrem Blut hatten, wurden weitere 12 Monate behandelt. Von RACHOU et al. (1958a und 1958b) und RACHOU (1960) wird eine Dosis von 6 mg pro kg Körpergewicht alle 6 oder 12 Monate für die ganze Bevölkerung des betreffenden Gebietes - ungeachtet dessen, ob sie infiziert ist oder nicht - als prophylaktische Maßnahme empfohlen. Diese Behandlung sei einfach und ökonomisch, da weniger hämatologische Routine-Arbeit erforderlich wäre. Andere Erkrankungen, wie Bilharziose, Malaria usw. bilden offensichtlich keine Gegenindika-

tion. Angaben hierüber werden jedoch nicht gemacht. Auch SASA (1963) empfiehlt, die ganze Bevölkerung zu behandeln, nicht nur die Mikrofilarien-Träger (Gesamtdosis 63 mg pro kg Körpergewicht).

Bei der Infektion mit *B.malayi* verabreichten TURNER et al. (1959) im Hinblick auf die stärkeren Nebenreaktionen, die parallel zur Mikrofilarien-Zahl zunahmen, eine Anfangsdosis, die sich umgekehrt proportional zur Anzahl der Mikrofilarien im Blut verhielt. Sie betrug 0,5 mg pro kg für die Patienten mit mehr als 30 Mikrofilarien pro 20 mm³ Blut; 1 mg pro kg für Patienten mit 1 - 30 Mikrofilarien pro 20 mm³ Blut und 2 mg pro kg für Patienten ohne Parasiten im Blut.

Die angegebenen Dosierungen waren, wie bereits oben erwähnt, nicht in jedem Fall in der Lage, die Mikrofilarien auf die Dauer aus dem Blut zu entfernen. Erneute Behandlung wird dann erforderlich. Auch ist neben der Hetrazan-Behandlung eine allgemeine Prophylaxe, wie Bekämpfung der Mücken usw. angezeigt.

e.) Nebenreaktionen und ihre Behandlung. Hetrazan hat eine sehr geringe Toxizität, wie vor allem von HARNED et al. (1948) an Labortieren nachgewiesen wurde. Es wird rasch resorbiert und eben so schnell wieder ausgeschieden; kumulative Wirkungen sind nicht bekannt. LUBRAN (1949) stellte fest, daß nach Einnahme von 10 mg Hetrazanhydrochlorid pro kg Körpergewicht eine maximale Plasmakonzentration von 5 - 7 γ pro ml in 3 Std. erreicht wird. Nach 48 Std. konnte kein Hetrazan mehr gefunden werden. Insgesamt werden etwa 20 % des Hetrazans im Urin unverändert ausgeschieden. Nicht-infizierte Personen, die freiwillig 6 - 10 mg Hetrazan pro kg Körpergewicht zu sich nahmen, klagten über Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Mattigkeit, sowie über Appetitlosigkeit und Somnolenz (KENNEY et al. 1949). Als SANTIAGO-STEVENSON et al. (1947) erstmals Personen, die Mikrofilarien von *W.bancrofti* in ihrem Blut aufwiesen, mit Hetrazan behandelten, kam es bei einigen zu Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Atemnot, Leibschmerzen, schmerzhaften Lymphknotenschwellungen, schmerzenden Gelenken, Schmerzen in den Testes und Hautmanifestationen. Bei fast allen wurde eine Leukozytose festgestellt. Eine ausgesprochene Eosinophilie trat nach anfänglicher Abnahme der Eosinophilen auf (GALLIARD et al. 1949a). Untersuchungen des Blutes lassen annehmen, daß eine Zunahme des Plasmaproteins statt-

findet. Viele dieser Erscheinungen traten gewöhnlich am 2. Tage der Behandlung auf, wenn die Zerstörung der Mikrofilarien ihren Höhepunkt erreicht hatte und hielten etwa 2 Tage an. Anschließend verschwanden sie wieder, obgleich die Behandlung fortgesetzt wurde. Sie traten wieder auf bei Anstrengungen und waren ernster bei älteren Personen (BEYE et al. 1952). Diese Nebenwirkungen werden als anaphylaktische Reaktionen angesehen, die durch die gleichzeitige Zerstörung sehr vieler Mikrofilarien bedingt sind (RODHAIN 1949). Durch Verabreichung von Antihistaminika konnten die anaphylaktischen Reaktionen vermindert oder sogar ganzlich beseitigt werden. Durch gleichzeitige Einnahme von Hetrazan und Antihistaminika konnten die allergischen Reaktionen bei der Filariasis bancrofti manchmal schon von vornherein verhindert werden (BENITEZ CALVO 1950). EDESON et al. (1958a) konnten dagegen bei der Infektion mit B.malayi durch Antihistaminika die Schwere der Nebenreaktionen nicht beeinflussen. Patienten mit weniger als 100 Mikrofilarien in 60 mm^3 Blut wiesen bedeutend geringere Nebenreaktionen auf, als Patienten mit mehr als 100 Mikrofilarien in 60 mm^3 Blut. Einige Patienten, die klinische Zeichen einer Filariasis bancrofti aufwiesen ohne Mikrofilarien im Blut, hatten bei der Behandlung mit Hetrazan keine Nebenreaktionen (OTTO et al. 1953). Auch diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die Nebenreaktionen um so stärker sind, je mehr Mikrofilarien im Blut vorhanden sind.

Oft treten weitere Nebenwirkungen ähnlicher Art erst nach ein- oder mehrwöchiger Behandlungsdauer auf. Vermutlich werden diese durch den Tod der adulten Würmer bewirkt. Weiche Lymphknotenschwellungen und die proximal von ihnen sich befindende lokalisierte Lymphadenitis, auch vorübergehende Verschlimmerung vorheriger Schwellungen, skrotale Vergrößerungen, lokalisierte Hautausschläge und sogar Hautblasen werden damit in Zusammenhang gebracht (BEYE et al. 1952). Ähnliche Reaktionen fanden sich in südpazifischen Gebieten bei unbehandelten Patienten mit Filariasis und es konnten dann tote adulte Würmer aus den Lymphknotenschwellungen entfernt werden (KENNEY et al. 1949). Manchmal kam es sogar zu Streptokokken- und Staphylokokken-Infektionen und zu Abszeßbildungen, die eine antibiotische Behandlung erforderlich machten.

Bei der Filariasis malayi waren die durch die Behandlung mit Hetrazan hervorgerufenen Reaktionen qualitativ ähnlich, jedoch meist bedeutend ernster, als bei der Filariasis bancrofti. So traten bei Patienten in Malaya 6 - 9 Std. nach der Einnahme der ersten Hetrazan-Dosis schwere Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und hohes Fieber auf. Diese Nebenreaktionen ließen am 3. Tage beträchtlich nach und verschwanden vollständig am 5. Tag (WILSON 1950). Die Reaktionen waren jedoch nur selten so schwer, daß die Behandlung unterbrochen werden mußte.

Um die irritierende Wirkung der Tabletten-Trägersubstanz auf den Magen zu vermeiden, wurde Hetrazan gelegentlich als Zitrat gegeben, das löslich und leichter einzunehmen ist. Das Zitrat enthält 51 % des Wirkstoffs der Hetrazanbase. Wie bei der Hetrazan-Behandlung beobachtete Polyurie entspricht wahrscheinlich einer wirklichen diuretischen Wirkung des Medikamentes (KENNEY et al. 1949). Außerdem wurde beobachtet, daß die Massenbehandlung mit Hetrazan die Bevölkerung zugleich von der in diesen Gebieten häufig anzutreffenden Ascariden-Infektion befreit (WILSON 1950, PATEL 1958).

Chirurgische Entfernung der adulten Würmer, insbesondere reifer Weibchen, hatte nur eine vorübergehende Reduktion der Mikrofilarien-Zahl im Blut zur Folge (GALLIARD et al. 1947a). Nach kurzer Zeit war das ursprüngliche Mikrofilarien-Niveau im Blut wieder erreicht, ohne daß man dafür eine Erklärung fand. Auch die Periodizität der Mikrofilarien wurde dadurch nicht beeinflußt, ebensowenig die Bluteosinophilie. Man muß wohl annehmen, daß noch weitere adulte oder unreife Würmer vorhanden waren.

II.) Behandlung der Elephantiasis.

1.) ACTH und Cortisonderivate wurden zur Behandlung der Elephantiasis, gegen die - wie oben ausgeführt - Hetrazan gewöhnlich unwirksam ist, mehrfach versucht. ACTH regt die Nebennierenrinde zur Ausschüttung von Cortison an und dieses wirkt offensichtlich durch seinen anti-entzündlichen Einfluß, der die Blockade der Lymphgefäße reduziert und so eine bessere lymphatische Drainage ermöglicht (MARKELL et al. 1955). Wie zu erwarten, waren die Behandlungserfolge jedoch nicht von Dauer; sehr bald trat wieder Elephantiasis auf.

2.) Hyaluronidase, ein Ferment, das die Hyaluronsäure spal-

tet, führte intraarteriell injiziert auch nicht zu einer bleibenden Verminderung des Gliederumfanges (JORDAN 1959c). Injektion des Präparates direkt in das elephantoide Gewebe rief ein erkennbares "Weicherwerden" desselben hervor, und wenn zusätzlich Druckbandage angewandt wurde, nahm der Umfang der Glieder bedeutend ab. Weitere Beobachtungen sind erforderlich, um festzustellen, ob diese Besserung der elephantoiden Symptome anhält.

3.) Natriumfluorid bewirkt eine Abnahme der Elephantiasis-Schwellungen und zugleich auch eine Verbesserung anderer Filariasis-Manifestationen, wie Lymphangitis und wiederkehrende Fieberanfälle (OJHA 1956). Die Untersuchungen sprechen dafür, daß Natriumfluorid den vorher erhöhten Blut-Calcium-Spiegel, der die Entstehung der Elephantiasis begünstigt, senkt. Hierfür spricht auch eine Beobachtung von PILLAI (zit. n. OJHA 1956): In Gebieten endemischer Fluorose fehlt Filariasis, eine Tatsache, die eventuell auf dem hohen Fluorgehalt des Trinkwassers beruht. Weitere Untersuchungen sind auch auf diesem Gebiet erforderlich.

4.) Bandagierung und chirurgische Maßnahmen. Die obigen Ausführungen zeigen, daß eine sichere medikamentöse Behandlung der Elephantiasis bisher noch nicht möglich war. Die Behandlung durch Bandagierung und vor allem chirurgische Maßnahmen sind z.Zt. immer noch am erfolgreichsten.

G. Prophylaxe

I.) Die Hetrazan-Behandlung spielt in der Prophylaxe der Filariasis bancrofti und der Filariasis malayi eine große Rolle, da durch das Verschwinden oder die Abnahme der Mikrofilarien im menschlichen Blut die Gefahr einer Weiterübertragung verringert wird. Jedoch reicht die Hetrazan-Behandlung allein zur Ausrottung der Erkrankung nicht aus, da nicht bei jedem Patienten alle Mikrofilarien aus dem Blut entfernt werden. Es muß daher außerdem eine Bekämpfung der übertragenden Mücken und deren Larven durchgeführt werden.

II.) Beseitigung der Mücken.

1.) Sanierung. Um die übertragenden Mücken zu bekämpfen, sollte man ihre Brutplätze möglichst vollständig beseitigen. In Gegenden, wo Culex fatigans die Filariasis bancrofti überträgt, ist die Verorgung der Bevölkerung mit Leitungswasser, sowie Ab-

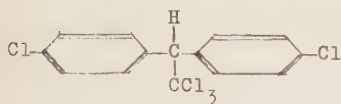
wässersanierung und Entwässerung erforderlich. Die als Brutplätze dienenden Brunnen sollten zugeschüttet werden. In Ceylon, wo *Culex fatigans* in Gruben brütet, die zum Einweichen von Kokosnußschalen verwendet werden, wurde empfohlen, die Gruben in fließendem Wasser anzulegen, d.h. an Fluß- oder Seerändern. Dadurch würde auch der unangenehme Geruch beseitigt werden, der durch die in stehendem Wasser eingeweichten Schalen hervorgerufen wird.

Neben einer kontrollierten Wasser- und Abwässerversorgung müssen dort, wo *Aedes polynesiensis* und *Aedes pseudoscutellaris* die Hauptüberträger sind, die kleinen, Wasser enthaltenden Behälter, wie Kokosnußschalen, Konservenbüchsen, Krabben-, Baum- und Felslöcher, sowie Autoreifen u.ä. entfernt werden. Insbesondere in der Nähe menschlicher Behausungen müssen diese Maßnahmen durchgeführt werden. In faulige Baumlöcher, die auf Tahiti vielfach Brutplätze dieser Mücken sind, wurde Farnkraut mit gutem Erfolg angepflanzt. Es wird auch empfohlen in einem Umkreis von etwa 100 m um die Behausungen Gras- und Buschwerk zu entfernen, da sich die Mücken gern darauf setzen.

2.) Chemische Bekämpfung. Diese wird heute auch zur Beseitigung der in Teichen und Tümpeln wachsenden Wasserpflanzen *Pistia stratiotes* und *Salvinia* angewandt. Früher hatte man versucht, diese Pflanzen, an deren Blättern und frei schwimmenden Wurzelfasern sich die Mückenbrut heftet, mit der Hand zu entfernen. In flachen Gewässern konnte diese Tätigkeit oft zu Fuß ausgeführt werden. Da sich diese Art der Unkrautbekämpfung jedoch als unzureichend erwiesen hat, wurden Herbizide versucht. Von diesen hatte insbesondere das Phenoxylan 30 guten Erfolg, das auf die Wasseroberfläche gesprüht wird (DASSANAYAKE et al. 1954). Es war stark wirksam gegen junge Pflanzen, die in etwa 5 - 10 Tagen abgetötet wurden, gegen Samen war es wirkungslos. Zwei Verabreichungen pro Jahr scheinen ausreichend zu sein; nachteilige Wirkungen auf Menschen oder Tiere wurden nicht beobachtet. NAIR et al. (1959) erzielten ähnliche Erfolge mit "Simazin" bei *Pistia stratiotes* und CHOW et al. (1955) mit Pentachlorophenol bei *Salvinia*.

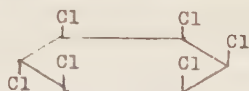
Die Verwendung von Insektiziden, insbesondere von DDT, γ -Hexachlorcyclohexan und Dieldrin, zur Bekämpfung der übertragenden Mücken und deren Larven ergab anfangs gute Ergebnisse. Ebenso wie die Malaria übertragenden Anopheles-Mücken, waren die

die Filariasis malayi übertragenden Mansonia-Arten sehr empfindlich gegenüber den Insektiziden; ähnlich verhielt sich ein großer Teil der die Filariasis bancrofti übertragenden Aedes-Arten. Bei



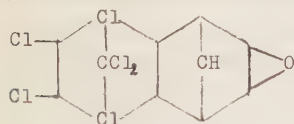
DDT

(Dichlor-diphenyl-
trichloräthan)



γ-Hexachlorcyclohexan

Culex fatigans und deren Larven hingegen wurde sehr bald in den verschiedensten Gebieten eine zunehmende Resistenz beobachtet. Die ersten derartigen Erscheinungen bei *Culex fatigans* fand HAMON (1953) auf Réunion nach einjähriger Anwendung von DDT und γ-Hexachlorcyclohexan, während CHOW et al. (1959) in Djakarta



Dieldrin

bereits nach 3 bis 4 wöchiger Verabreichung von Dieldrin Resistenzerscheinungen bei *C. fatigans* feststellten. Nach Experimenten von LEVI-CASTILLO (1954) zeigten *Culex fatigans*-Männchen bei zunehmender Resistenz gegen DDT, Gammexan und

Chlordan eine Verkleinerung ihrer Gestalt. Nach Beobachtungen von RAJAGOPALAN et al. (1954) ging die Resistenz wieder verloren, wenn sich zwei *C. fatigans*-Generationen ohne Insektizide entwickelt hatten. Die Verwendung der Insektizide wird somit jeweils von der Art der Mücken und ihrer Empfindlichkeit abhängen.

Als Larvizid wurde auch Öl verwendet, mit dem die Mücken-Brutplätze - vor allem Wassertümpel - bedeckt wurden.

3.) Biologische Bekämpfung. In die mit der Mückenbrut verseuchten Gewässer wurden larvenfressende Fische ausgesetzt. Einige von ihnen erwiesen sich als Vertilger der Mückenlarven und - puppen. Besonders die Fische *Macropodus cupranus*, *Ophicephalus gachua*, *Ophicephalus striatus* und *Tilapia mossambica* wurden mit gutem Erfolg gegen *Mansonie*- und *Culex fatigans*-Larven und - Puppen verwendet.

H. Zusammenfassung

Die Filarien (=Fadenwürmer) *Wuchereria bancrofti* und *Brugia malayi* sind Nematoden oder Rundwürmer, die normalerweise nur in tropischen und subtropischen Gebieten anzutreffen sind. Die adulten Würmer und die von ihnen geborenen Mikrofilarien leben im Menschen als ihrem Hauptwirt. *Brugia malayi* kommt außerdem auch in einigen Tieren vor. Die Mikrofilarien, die hauptsächlich nachts im Blut auftreten, werden von Stechmücken der Gattungen *Culex*, *Aedes*, *Anopheles* und *Mansonia* beim Blutsaugen aufgenommen und entwickeln sich in ihnen zu metacyclischen (=infektiosen) Larven (ML). Diese ML werden durch den Stechakt wiederum auf den Menschen (bzw. das Tier) übertragen und wachsen in ihm zum adulten Wurm heran.

W.bancrofti ist auf der westlichen und östlichen Halbkugel weit verbreitet. Die im pazifischen Raum gefundenen nicht-periodischen Filarien der Gattung *Wuchereria* wurden von MANSON-BAHR als besondere Art aufgefaßt und *W.pacifica* genannt. *B.malay*i wird nur in Asien angetroffen und kommt dort in einer nächtlich periodischen und einer sub-periodischen Form vor.

Die im Menschen heranwachsenden, in viel größerem Maße jedoch die adulten Würmer, rufen allergische Reaktionen hervor, die zu einer Verödung der Lymphgefäße führen können. Die Folge dieser Lymphgefäßverödung sind entsprechende Lymphstauungssymptome, insbesondere Elephantiasis. Die Mikrofilarien allein rufen beim Menschen normalerweise keine pathologischen Wirkungen hervor.

Für die Verbreitung der Filariasis ist eine Jahresdurchschnittstemperatur von über 17°C, eine jährliche relative Luftfeuchtigkeit von durchschnittlich 80 % und jährlicher Niederschlag von durchschnittlich 1300 mm erforderlich. Die Ausbreitung der durch *Culex fatigans* übertragenen Filariasis wird in vielen Gebieten durch die Verstädterung begünstigt, da diese neue Mücken-Brutplätze schafft. Auch die Umsiedlung infizierter Personen spielt für die Ausbreitung der Filariasis eine Rolle.

Bei der Infektion mit *B.malay*i ist das Vorhandensein eines Infektionsreservoirs in Haus- und Waldtieren von großer Bedeutung, da durch dieses die Bekämpfung und Beseitigung der Filariasis erschwert wird. Besonders die sub-periodische Form

von *B.malayi* wird oft in Tieren angetroffen. Die normalerweise nur in Tieren gefundenen adulten Würmer von *Brugia pahangi* müssen als potentiell infektiös für den Menschen angesehen werden, da ihre experimentelle Übertragung auf den Menschen gelang. Ihre Mikrofilarien und ihre ML sind von denen von *B.malayi* nicht zu unterscheiden. Für das Vorhandensein eines tierischen Infektionsreservoirs von *W.bancrofti* fanden sich bisher keine Anzeichen; der Versuch einer experimentellen Übertragung auf Katzen und Affen gelang nicht.

Die Diagnose der Filariasis *bancrofti* und *malayi* wird durch den Nachweis von Mikrofilarien oder adulten Filarien gesichert. Auch die typischen klinischen Symptome, wie wiederkehrende Fieberanfälle und Lymphstauungssymptome machen in endemischen Gebieten eine sichere Diagnose möglich. Hautteste und eine KBR sind durch gruppenspezifische Reaktionen beeinflusst. Sie sind insbesondere in Verbindung mit klinischen Symptomen zur Bestätigung der Diagnose von Wert.

Die chemotherapeutische Behandlung wurde früher mit Arsen- und Antimonverbindungen durchgeführt, die vorwiegend auf die adulten Filarien einwirken (makrofilarizide Wirkung). Infolge ihrer teilweise sehr ernsten Nebenwirkungen waren diese Verbindungen jedoch mehrere Jahre lang von dem relativ ungefährlichen Piperazin-Derivat "Hetrazan" verdrängt worden. Erst durch die Entwicklung der Arsenverbindung "Mel W" und der Antimonverbindung "MSbB", die offensichtlich keine ernsten toxischen Reaktionen hervorrufen, hat die Bedeutung der Arsen- und Antimonverbindungen wieder zugenommen. Die Arsenverbindung Mel W ist wasserlöslich und wird intramuskulär in einer Gesamtmenge von 10 bis 50 mg pro kg Körpergewicht verabreicht. Die Wirkung ist vorwiegend makrofilarizid, jedoch wird auch eine zweitrangige Einwirkung auf die Mikrofilarien (mikrofilarizide Wirkung) vermutet. Die Nebenreaktionen waren leichter Art und verschwanden nach etwa vier Tagen. Versuche einer Behandlung der Filariasis *malayi* mit Mel W stehen noch aus. Auch bei anderen Filariosen, z.B. bei der Onchocercose wurde Mel W mit gutem Erfolg angewandt.

Die Antimonverbindung MSbB wird oral verabreicht (Gesamtdosis 49 bis 138 mg pro kg Körpergewicht). Die Wirkung ist gleichfalls vorwiegend makrofilarizid. Auch hier wird eine mikrofilarizide

zide Wirkung vermutet. Die Nebenreaktionen, hauptsächlich Magen-Darmstörungen, traten gegen Ende der Behandlung auf und klangen aber innerhalb von einer Woche ab. Versuche einer Behandlung der Filariasis malayi mit MSbB sind bisher noch nicht bekannt. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um nachzuweisen, daß Mel W und MSbB mit Sicherheit keine ernststen Schädigungen bei den behandelten Patienten hervorrufen.

Hetrazan wurde erstmals 1947 gegen die Filariasis bancrofti angewandt. Es wird oral in einer Gesamtdosis von mindestens 70 mg Hetrazanbase pro kg Körpergewicht verabreicht. Man empfiehlt, in endemischen Gebieten die ganze Bevölkerung zu behandeln, z.B. mit einer Dosis von 6 mg pro kg alle 6 oder alle 12 Monate. Bei der Filariasis malayi waren die Nebenreaktionen stärker als bei der Filariasis bancrofti. Da diese Reaktionen parallel zur Zahl der Mikrofilarien im Blut der Patienten zunahmen, wird eine Anfangsdosis empfohlen, die sich umgekehrt proportional zur Zahl der Mikrofilarien verhält. Hetrazan wirkt vorwiegend mikrofilarizid. Offensichtlich ist aber auch eine makrofilarizide Wirkung vorhanden. Wirkungen auf einige klinische Symptome der Filariasis, auch auf psychoneurotische Störungen und auf die "tropische Eosinophilie", wurden nachgewiesen. Auf Hydrozelen und auf die Elephantiasis wirkt Hetrazan - von wenigen Ausnahmen abgesehen - nicht ein. Die beobachteten Nebenerscheinungen sind nicht ernster Natur und können oft durch Antihistaminika beseitigt oder verhindert werden. Die erfolgreichste Form einer Behandlung der Elephantiasis sind bisher immer noch chirurgische Maßnahmen und Bandagierung der Gliedmaßen.

In der Prophylaxe der Filariasis spielt - neben der Hetrazan-Behandlung - die Bekämpfung der übertragenden Mücken durch sanierende Maßnahmen und durch Insektizide eine große Rolle.

J. Literaturverzeichnis

- ABEN-ATHAR, J. (1951) Do mecanismo produtor de elefantíase na filariose (*Wuchereria bancrofti*). Rev. Brasileira Med. 8, 89-94. (rez. Trop. Dis. Bull. 48, 665)
- ANN. NEW YORK ACAD. SCI. (1948) The chemotherapy of Filariasis (Ashburn, L.L. & others). 50, 19-170. (rez. Trop. Dis. Bull. 46, 1161)
- ANTONIPULLE, P., DAVID, H.V. & KARUNARATNE, M.D.R. (1958) Biology and Control of *Taeniorhynchus* (*Mansonioides*) *uniformis* (Theobald), the Chief Vector of Rural Filariasis in Ceylon. Bull. World Health Organization 19, 285-95.
- ALVES, R.D. & VAN WYK, A. (1960) A Brief Note on a New Focus of Filariasis in Southern Rhodesia. Central African J. of Med. 6, 431-2. (rez. Trop. Dis. Bull. 58, 612).
- BACKHOUSE, T.C. & HEYDON, G.A.M. (1950) Filariasis in Melanesia: Observations at Rabaul relating to Incidence and Vectors. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 44, 291-306.
- BENITEZ CALVO, L.A. (1950) Notas sobre el tratamiento medico de la filariosis. Med. Colonial., Madrid. 15, 33-9. (rez. Trop. Dis. Bull. 47, 482)
- BEYE, H.K., EDGAR, S.A., MILLE, R., KESSEL, J.F. & BAMBRIDGE, B. (1952) Preliminary Observations on the Prevalence, Clinical Manifestations and Control of Filariasis in the Society Islands. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 1, 637-61. (rez. Trop. Dis. Bull. 50, 47)
- BEYE, H.K., KESSEL, J.F., HEULS, J., THOORIS, G. & BAMBRIDGE, B. (1953) Nouvelles recherches sur l'importance, les manifestations cliniques, et la lutte contre la filariose à Tahiti, Océanie française. Bull. Soc. Path. Exot. 46, 144-63.
- BEYE, H.K., MILLE, R., THOORIS, G. & TAPU, J. (1956) Preliminary Report on the Use of the Antigen of *Dirofilaria immitis* as an Epidemiologic Tool and as a Therapeutic Agent in *Wuchereria bancrofti* Infections in French Oceania. Amer. J. Hyg. 64, 23-9. (rez. Trop. Dis. Bull. 54, 67)

- BONNE-WEPPSTER, J. (1956) *Culex bitaeniorhynchus* as Vector of *W.bancrofti* in New Guinea. *Cocumenta Med. Geograph. et Trop.* 8, 375-9.
- BONNET, D.D., KESSEL, J.F., KERREST, J. & CHAPMAN, H. (1956) Mosquito Collections and Dissections for evaluating Transmission of Filariasis in Polynesia (Tahiti). *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 5, 1093-1102.
- BROWNE, S.G. (1960) Some Clinical Features of Bancroftian Filariasis among Adult Males in an Unreported Focus in the Belgian Congo. *Central African J. of Med.* 6, 513-16. (rez. *Trop. Dis. Bull.* 58, 612)
- BRYGOO, E.R. (1952) Exemples de la périodicité nocturne de *Wuchereria bancrofti* au Sud-Vietnam. *Bull. Soc. Path. Exot.* 45, 614-16.
- BRYGOO, E.R. (1957) La filariose humaine à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur de Madagascar* 26, 23-39. (rez. *Trop. Dis. Bull.* 56, 337)
- BUCKLEY, J.J.C. & EDESON, J.F.B. (1956) On the Adult Morphology of *Wuchereria* sp. (malayi?) from a Monkey (*Macaca irus*) and from Cats in Malaya, and on *W.pahangi* n. sp. from a Dog and a Cat. *J. Helminthology* 30, 1-20. (rez. *Trop. Dis. Bull.* 53, 1156)
- BUCKLEY, J.J.C. & WHARTON, R.H. (1961) Anomalous Results from an Experimental Infection of Man with *B.malayi* (Brug, 1927). *J. Helminthology Suppl.* 17-24.
- BURNETT, G.F. (1960) Filariasis Research in Fiji 1957-1959. *J. Trop. Med. & Hyg.* 63, 153-62; 184-92; 208-15.
- BURTON, G.J. (1959) Studies on the Bionomics of Mosquito Vectors which transmit Filariasis in India. I. Attachment of *Mansonia annulifera* and *M.uniformis* Larvae to Host Plants occurring in Pistia Tanks in Kerala, South India. *Indian J. Malariology* 13, 75-115.
- BURTON, G.J. (1960) Studies on the Bionomics of Mosquito Vectors which transmit Filariasis in India. II. The Role of Water Hyacinth (*Eichhornia speciosa* Kunth) as an Important Host Plant in the Life Cycle of *Mansonia uniformis* (Theobald),

with Notes on the Differentiation of the Late Embryonic and Newly Hatched Stages of *Mansonia uniformis* (Theobald) and *Mansonia annulifera* (Theobald). III. Further Studies on Attachment of *Mansonia uniformis* Larvae to Host Plants occurring in Pistia Tanks in Kerala, South India. IV Observations on Larvivorous Activities of Various Fishes in Filarial Areas of Kerala State, South India. Indian J. Malariology 14,81-106; 107-29; 131-56.

BURTON,G.J. (1962) Observations on Filarial Larvae in Bedbugs feeding on Human Carriers of *W.bancrofti* and *B.malayi* in South India. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 11,68-75.

BURTON,G.J. (1963a) Natural and Experimental Infection of Bedbugs with *W.bancrofti* in British Guiana. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 12,541-7.

BURTON,G.J. (1963b) Encapsulation of *W.bancrofti* in Seven Species of Mosquitoes in British Guiana. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 12,870-76.

CABRERA,B.D.& ROZEBOOM,L.E. (1964) Filariasis in Palawan, Philippine Islands. Nature 202, 725-6. (rez. Trop. Dis. Bull. 61,1060)

CARAYON,A.,COLLOMB,H.&SANKALE,M. (1959) Du polymorphisme des complications neuro-psychiques des filarioses à propos de quatre observations personnelles dont deux inédites. Bull. Soc. Méd. Afrique Noire Langue Française 4,299-312. (rez. Trop. Dis. Bull. 57,394)

CASILE,M. (1952) Les formes génitales de la filariose de Bancroft en Guyane Française. Méd. Trop. 12,282-306. (rez. Trop. Dis. Bull. 49,1143)

CHATTERJEE,A.& CHOWDHURY,A.B. (1964) Sex Dependence of Microfilaraemia in Infection with *W.bancrofti*. Bull. Calcutta School Trop. Med. 12,3-5. (rez. Trop. Dis Bull. 61,1165)

CHOW,C.Y.,THEVASAGAYAM,E.S.& WAMBEEK,E.G. (1955) Control of *Salvinia* - a Host Plant of *Mansonia* Mosquitoes. Bull. World Health Organization 12,365-9.

- CHOW,C.Y. (1957) Filariasis. Epidemiology - Pathogenesis, Chemotherapy, Vectors - Control. Bull. World Health Organization 16,609-632.
- CHOW,C.Y.,LIE KIAN JOE,WINOTO,R.M.P.,RUSAD,M.& SOEGIARTO (1959) The Vectors of Filariasis in Djakarta and its Bionomics. Bull. World Health Organization 20, 667-76.
- COGGESHALL,L.T. (1946) Filariasis in the Serviceman: Retrospect and Prospect. J. Amer. Med. Ass. 131,8-12. (rez. Trop. Dis. Bull. 43,852)
- CONN,H.C.& GREENSLIT,F.S. (1952) Filariasis Residuals in Veterans with Report of a Case of Microfilaraemia. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 1,474-6. (rez. Trop. Dis. Bull. 49,980)
- DALIP SINGH,PATTANAYAK,S.,MAMMEN,M.L.,VIJAYAN,C.P.,BHATNAGAR,V.N., SHARMA,H.L.& MONDAL,M.M. (1962) Studies in the Experimental Transmission of *Mf. bancrofti* and *Mf.malayi* by Bed-bugs; Negative Results. Indian J. Malariology 16,95-7.
- DASSANAYAKE,W.L.P.& CHOW,C.Y. (1954) The Control of *Pistia stratiotes* in Ceylon by means of Herbicides. Ann. Trop. Med. & Parasit. 48,129-34. (rez. Trop. Dis. Bull. 51,1277)
- DAVIES,A.M.(1961) Filariasis in Indian Jews in Israel. A Five-Year Follow-Up. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & HYG. 55,52-5.
- DAVIS,T.R.A. (1949) Filariasis Control in the Cook Islands. New Zealand Med. J. 48,362-70. (rez. Trop. Dis. Bull. 47,64)
- DEANE,L.M. (1951) Observações sobre alguns hábitos dos adultos de *Culex fatigans*, o principal transmissor da filariose em Belém, Pará. Rev. Serviço Especial de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 4,423-64. (rez. Trop. Dis. Bull. 49,887)
- DEANE,MARIA P. (1949) Sobre o valor do exame de sangue em gota espessa colhida às primeiras horas da noite para inquéritos de filariose de bancroft. Rev. Serviço Especial Saúde Pública, Riomde Janeiro, 2,859-63. (rez. Trop. Dis. Bull. 47,1212)
- DE FIGUEIRÊDO,A. (1952) Diagnóstico da bancroftose. Hospital, Rio de Janeiro, 42,523-8. (rez. Trop. Dis. Bull. 50,541)
- DE ROOK,H. (1957) Filariasis on the Island of Pam. (South Waigeo District,West New Guinea).Documenta Med.Geogr. et Trop.9,197

- DE ROOK, H. (1959) Filariasis in the Village of Inanwatan. (South Coast of the Vogelkop, Netherlands New Guinea). *Trop. & Geograph. Med.* 11, 313-31.
- DESCHIENS, R. & YUCEL, A. (1961) Complément d'enquête sur la filariose à *W. bancrofti* en Turquie Orientale. *Bull. Soc. Path. Exot.* 54, 1328-36.
- DESOWITZ, R. S. & CHELLAPPAH, W. T. (1962) The Transmission of *Brugia* sp. through *C. p. fatigans*. The Effect of Age and Prior Non-Infective Blood Meals on the Infection Rate. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 56, 121-5.
- DILLER, W. F. (1947) Note on Filariasis in Liberia. *J. Parasitology* 33, 363-6.
- DISSANAIKE, A. S. & PARAMANANTHAN, D. C. (1961) *Brugia*-Type Adults and Microfilariae in a Ceylon Hare. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 55, 299.
- DIWAN CHAND, SINGH, M. V. & SHRIVASTAVA, R. N. (1961) Filariasis in Bahraich District, Uttar Pradesh. *Indian J. Malariology* 15, 175-84.
- EAST AFRICA HIGH COMMISSION (1950) Filariasis Research Unit. Departmental Annual Report No. 2, 1950 (Laurie, W., Director) Nairobi. (rez. Trop. Dis. Bull. 48, 1027)
- EAST AFRICA HIGH COMMISSION (1953) Filariasis Research Unit. Annual Report No. 4, 1952 (Laurie, W., Director). Nairobi, High Commission Printer. (rez. Trop. Dis. Bull. 51, 819)
- EAST AFRICA HIGH COMMISSION (1954) Filariasis Research Unit. Departmental Annual Report No. 5, 1953 (Laurie, W., Director) Nairobi, Govt. Printer. (rez. Trop. Dis. Bull. 51, 1180)
- EDESON, J. F. B., WHARTON, R. H. & BUCKLEY, J. J. C. (1955) Filarial Parasites resembling *W. malayi* in Domestic and Forest Animals in Malaya. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 49, 604-5.
- EDESON, J. F. B. & WHARTON, R. H. (1957) The Transmission of *W. malayi* from Man to the Domestic Cat. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 51, 366-70.
- EDESON, J. F. B. & WHARTON, R. H. (1958a) Studies on Filariasis in Malaya: Treatment of *W. malayi* Carriers with Monthly or Weekly Doses of Diethylcarbamazine (Banocide). *Ann. Trop. Med. & Parasit.* 52, 87-92. (rez. Trop. Dis. Bull. 55, 922)

- EDESON, J.F.B. & WHARTON, R.H. (1958b) The Experimental Transmission of *W.malayi* from Man to Various Animals in Malaya. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 52, 25-38, 39-45.
- EDESON, J.F.B. & BUCKLEY, J.J.C. (1959a) Studies on Filariasis in Malaya: On the Migration and Rate of Growth of *W.malayi* in Experimentally Infected Cats. Ann. Trop. Med. & Parasit. 53, 113-19. (rez. Trop. Dis. Bull. 56, 1171)
- EDESON, J.F.B. (1959) Studies on Filariasis in Malaya: The Accuracy of Blood Surveys. Ann. Trop. Med. & Parasit. 53, 388-93. (rez. Trop. Dis. Bull. 57, 618)
- EDESON, J.F.B. & LAING, A.B.G. (1959b) Studies on Filariasis in Malaya: The Effect of Diethylcarbamazine on *Brugia malayi* and *B.pahangi* in Domestic cats. Ann. Trop. Med. & Parasit. 53, 394-9. (rez. Trop. Dis. Bull. 57, 737)
- EDESON, J.F.B., WILSON, T., WHARTON, R.H. & LAING, A.B.G. (1960) Experimental Transmission of *Brugia malayi* and *B.pahangi* to Man. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 54, 229-34.
- EDESON, J.F.B. (1962) The Epidemiology and Treatment of Infection due to *Brugia malayi*. Bull. World Health Org. 27, 529-41.
- FAN, C.P., HSU, J., CHANG, T.L., LIU, J.C. (1957) Filariasis in Free China. Part 4. Incidence in Kinmen Chinese. Part 5. Incidence in Native Chinese of Matsu Archipelago. Part 6. Incidence of Filariasis among Tachen Evacuees in North-east Taiwan. Chinese Med. J. Taipei. 4, 81-95, 137-45, 188-99. (rez. Trop. Dis. Bull. 58, 718)
- FAIN, A. (1951) Étude morphologique des formes parentales de *Wuchereria bancrofti* Cobbold 1877 récoltées au Congo Belge. Ann. Parasit. Humaine et Comparée 26, 228-44. (rez. Trop. Dis. Bull. 48, 1029)
- FRANKS, M.B., CHENOWETH, B.M., Jr. & STOLL, N.R. (1947) Reactions of Natives of Okinawa and of American Personnel, to Skin tests with Test Antigen prepared from *Microfilariae* of *Dirofilaria immitis*. Amer. J. Trop. Med. 27, 617-32. (rez. Trop. Dis. Bull. 45, 453)
- FRIEDHEIM, E.A.H. & DE JONGH, R.T. (1959) L'effet du pentylthiarsa-phénylmélatamine (MelW) sur *W.bancrofti*. Bull. Soc. Path. Exot. 52, 785-91.

- FRIEDHEIM, E.A.H. & DE JONGH, R.T. (1960) Deux observations d'effets thérapeutiques dans l'onchocercose, après des traitements au Mel W (pentylthiarsaphénylmélatamine) et au TWSB (dimercapto-succinate d'antimoine) Bull. Soc. Path. Exot. 53, 43-46.
- FRIEDHEIM, E.A.H. (1961) Quelques observations concernant le Mel W dans le traitement des filarioses à *O.volvulus* et à *W.bancrofti*. Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale 41, 367-72.
- FRIEDHEIM, E.A.H. (1962a) MSbB in the Treatment of Bancroftian Filariasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 56, 236-40.
- FRIEDHEIM, E.A.H. (1962b) Mel W in the Treatment of Filariasis due to *W.bancrofti*. Results in 35 Cases observed for 10 - 12 Months after Treatment. Ann. Trop. Med. & Parasit. 56, 337-42.
- FRIEDHEIM, E.A.H. (1962c) MSbB in the Treatment of Filariasis due to *W.bancrofti*. Ann. Trop. Med. & Parasit. 56, 387-95.
- FRIEDHEIM, E.A.H. (1964) Le traitement de l'onchocercose au Mel W. L'activité macrofilaricide. Bull. Soc. Path. Exot. 57, 952-55.
- FRIESS, J., PIERRON, M. & SEGALEN, J. (1953) De certaines formes cliniques de la filariose lymphatique (*W.malayi*); relations avec les eosinophilies tropicales. Bull. Soc. Path. Exot. 46, 1037-63.
- FUJISAKI, T. (1959) Supplements to the Finding on the Susceptibility of Japanese Mosquitoes to *W.bancrofti*. 2.) On the Susceptibility of *Anopheles hyrcanus sinensis* and *C.tritaeniorhynchus*. Endem. Dis. Bull. Nagasaki Univ. 1, 278-87. (rez. Trop. Dis. Bull. 57, 733)
- GALLIARD, H., HUARD, P. & NGU, D.V. (1947a) Recherches sur la filariose à *W.bancrofti*. Effets de l'intervention chirurgicale et de l'exstirpation des filaires sur le rythme de la périodicité et sur la persistance des microfilaires. Ann. Parasit. Humaine et Comparée. 22, 332-44. (rez. Trop. Dis. Bull. 45, 1101)
- GALLIARD, H. & NGU, D.V. (1947b) Recherches sur la filariose. Choix d'une technique de numération des microfilaires du sang. Ann. Parasit. Humaine et Comparée. 22, 158-63. (rez. Trop. Dis. Bull. 46, 67)

- GALLIARD, H. & MILLE, R. (1949a) Essais de traitement de la filariose à *W. bancrofti* var. *pacifica* par le 1-diéthylcarbamy-4-méthyl-piperazine à Tahiti. Bull. Soc. Path. Exot. 42, 304-13.
- GALLIARD, H., MILLE, R. & ROBINSON, W. H. (1949b) La filariose à *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* à Tahiti et dans l'Archipel de la Société. Ann. Parasit. Humaine et Comparée 24, 30-48. (rez. Trop. Dis. Bull. 47, 60)
- GALLIARD, H. & CHABAND, A. G. (1953) Sur la morphologie de *W. bancrofti* (Cobbold) provenant du Tonkin et de Tahiti. Ann. Parasit. Humaine et Comparée 28, 237-9. (rez. Trop. Dis. Bull. 51, 420)
- GALLIARD, H. (1957a) La Filariose à *Wuchereria malayi* dans la péninsule malaise et en Inde (Travancore). Ann. Parasit. Humaine et Comparée 32, 271-85. (rez. Trop. Dis. Bull. 55, 431)
- GALLIARD, H. (1957b) Mortalité chez les Culicidés infestés par *Dirofilaria immitis* et *Wuchereria bancrofti* Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 8, 476-85.
- GELFAND, H. M. (1955) Studies on the Vectors of *W. bancrofti* in Liberia. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 4, 52-60.
- GIGLIOLI, G. (1948) The Transmission of *W. bancrofti* by *Anopheles darlingi* in the American Tropics. Amer. J. Trop. Med. 28, 71-85. (rez. Trop. Dis. Bull. 45, 628)
- GIOVENCO, O. (1963) Nuovo metodo di ricerca delle microfilarie nel sangue a fresco. Giorn. di Malattie Infettive e Parasit. 15, 568-73. (rez. Trop. Dis. Bull. 61, 291)
- GOLVAN, Y. J. (1957) Les principales techniques de coloration des microfilaires sanguicoles. Bull. Soc. Path. Exot. 50, 143-57.
- GOSH, H. K. (1961) A Nodular Lesion associated with *Mf. bancrofti*. J. Trop. Med. & Hyg. 64, 266-7.
- HAMON, J. (1953) Apparition à la Réunion d'une résistance au DDT chez *Culex fatigans* Wiedemann, principal vecteur de la filariose à *W. bancrofti* dans l'île. Bull. Soc. Path. Exot. 46, 454-63.
- HARNED, B. K., CUNNINGHAM, R. W., HALLIDAY, SYBELLA, VESSEY, R. E., YUDA, N. N., CLARK, MARY C., HINE, CAROLYN H., COSGROVE, RACHEL & SUBBA ROW, Y. (1948) Studies on the Chemotherapy of Filariasis VI. Some

Pharmacodynamic Properties of 1-Diethylcarbamy1-4-methyl-piperazine Hydrochlorid, Hetrazan. J. Lab. & Clin. Med. 33,216-35. (rez.Trop. Dis. Bull. 45,628)

HARRIS,J.S.& SUMMERS,W.A. (1945) A Concentration Method for demonstrating Microfilariae in Blood. Amer. J. Trop. Med. 25,497-8. (rez. Trop. Dis. Bull. 43,569)

HASSAN,M.Y.B. (1959) The Filariasis Campaign in Kedah. Med. J. Malaya 14,36-46. (rez. Trop. Dis. Bull. 57,505)

HAWKING,F.,SEWELL,P.& THURSTON,JUNE P. (1948) Mode of Action of Hetrazan in Filariasis. Lancet, Nov.6. 730-31. (rez. Trop. dis. Bull. 46,156)

HAWKING,F.& LAURIE,W. (1949) Action of Hetrazan on Filariasis and Onchocerciasis. Lancet, July 23. 146-7. (rez. Trop. Dis. Bull. 46,1065)

HAWKING,F.,SEWELL,P.& THURSTON,JUNE P. (1950) The Mode of Action of Hetrazan on Filarial Worms. Chemotherapy. Brit. J. Pharmacol. & Chemotherapy. 5,217-38. (rez. Trop. Dis. Bull. 47,1019)

HAWKING,F. (1957) Filariasis. Epidemiology- Pathogenesis, Chemotherapy, Vectors - Control. Bull. World Health Organization 16,581-592.

HAWKING,F. (1962) A Review of Progress in the Chemotherapy and Control of Filariasis Since 1955. Bull. World Health Organization 27,555-68.

HEWITT,R.J.,WALLACE,W.S.,WHITE,E.& SUBBA ROW,Y. (1947a) Experimental Chemotherapy of Filariasis I. Experimental Methods for testing Drugs against naturally acquired Filarial Infections in Cotton Rats and Dogs. J. Lab. & Clin. Med. 32,1293-303.(rez. Trop. Dis. Bull. 45,454)

HEWITT,R.J.,WHITE,E.,WALLACE,W.S.,STEWART,H.W.,KUSHNER,S.& SUBBA ROW,Y. (1947b) Experimental Chemotherapy of Filariasis II. Effect of Piperazine Derivates against naturally acquired Filarial Infections in Cotton Rats and Dogs. J. Lab. & Clin. Med. 32,1304-13. (rez. Trop. Dis. Bull. 45,455)

- HEWITT, R.J., KUSHNER, S., STEWART, H.W., WHITE, E., WALLACE, W.S. & SUBBA ROW, Y. (1947c) Experimental Chemotherapy of Filariasis III. Effect of 1-Diethylcarbamy1-4-methyl-piperazine Hydrochloride against naturally Filarial Infections in Cotton Rats and Dogs. J. Lab. & Clin. Med. 32, 1314-29. (rez. Trop. Dis. Bull. 45, 455)
- HEWITT, R. (1949) Mass Therapy with "Hetrazan" as a Control Measure for Bancroftian Filariasis on St. Croix, American Virgin Islands. Nature, Dec. 31, 1133-6. (rez. Trop. Dis. Bull. 47, 387)
- HOEPLI, R. (1957) Early Tahitian Views on Elephantiasis. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. (Stuttgart) 8, 161-7.
- HU, S.M.K. (1948) Notes on the Experimental Infection of Culex pipiens var. pallens Coq. with Microfilaria malayi Brug. Lingnan Sci. J. 22, 79-83. (rez. Trop. Dis. Bull. 45, 1022)
- HUARD, P., VU-CONG-HOE & TRAN ANH (1951) Un cas d'hématochylurie filarienne suivie de nécropsie. Méd. Trop., Marseilles 11, 911-14. (rez. Trop. Dis. Bull. 49, 888)
- INDIAN COUNCIL OF MED. RES. (1961) Report of the Assessment Committee on the National Filaria Control Programm, India New Delhi, Medical Enclave (Ansari Nagar), Post Box 494, India. (rez. Trop. Dis. Bull. 60, 151)
- IYENGAR, M.O.T. (1952) Filariasis in the Maldives Islands. Bull. World Health Organization 7, 375-403.
- IYENGAR, M.O.T. (1953) Filariasis in Thailand. Bull. World Health Organization 9, 731-66.
- IYENGAR, R. (1956) Développement de Wuchereria bancrofti (Cobbold) et de Wuchereria malayi (Brug). Ann Parasit. Humaine et Comparée 31, 99-138, 266-87. (rez. Trop. Dis. Bull. 54, 325)
- JACHOWSKI, L.A., Jr., OTTO, G.F. & WHARTON, J.D. (1951) Filariasis in American Samoa I. Loss of Microfilaria in the Absence of Continued Reinfection. Proc. Helminth. Soc. of Washington. 18, 25-8. (rez. Trop. Dis. Bull. 48, 824)
- JACHOWSKI, L.A. Jr., & OTTO, G.F. (1952) Filariasis in American Samoa II. Evidence of Transmission outside of Villages. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 1, 662-70. (rez. Trop. Dis. Bull. 50, 50)

- JACHOWSKI, L.A., Jr. (1954) Filariasis in American Samoa. V. Bionomics of the Principal Vector, *Aedes polynesiensis* Marks. Amer. J. Hyg. 60, 186-203. (rez. Trop. Dis. Bull. 52, 284)
- JAYEWARDENE, L.G. (1961) Microfilariae of *Brugia* sp. in Dogs. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 55, 398.
- JORDAN, P. (1954a) Bancroftian Microfilariæmia in Hospital In-Patients. J. Trop. Med. & Hyg. 57, 8-12. (rez. Trop. Dis. Bull. 51, 820)
- JORDAN, P. (1954b) Filariasis in the Southern Province of Tanganyika. East African Med. J. 31, 537-42. (rez. Trop. Dis. Bull. 52, 467)
- JORDAN, P. (1959a) A Note on the Effect of a Blood Meal on Infective Larvae of *W.bancrofti* in *Culex fatigans*. Trans. Roy. Soc. Med. & Hyg. 53, 148-50.
- JORDAN, P. (1959b) The Possible Role of Low-Density Microfilariæmia in the Spread of *W.bancrofti* by *Culex fatigans* in East Africa. Ann. Trop. Med. & Parasit. 53, 42-6. (rez. Trop. Dis. Bull. 56, 1264)
- JORDAN, P. (1959c) The Treatment of Bancroftian Elephantiasis and Observations on Hyaluronidase. J. Trop. Med. & Hyg. 62, 286-9.
- JORDAN, P. & GOATLY, K.D. (1962) Bancroftian Filariasis in Tanganyika: a Qualitative Study of the Uptake, Fate and Development of Mf. of *W.bancrofti* in *Culex fatigans*. Ann. Trop. Med. & Parasit. 56, 173-87.
- KARTMANN, L. (1946) A Note on Anopheline Vectors of *W.bancrofti* in W. Africa. J. Parasitology 32, 91-2.
- KARTMANN, L. (1953) An Observation on the Loss of Mf. from the Mosquito Host during its Infective Meal. J. Parasitology 39, 571-2.
- KENNEY, M. & HEWITT, R. (1949) Treatment of Bancroftian Filariasis with Hetrazan in British Guiana. Amer. J. Trop. Med. 29, 89-114. (rez. Trop. Dis. Bull. 46, 654)
- KENNEY, M. & HEWITT, R. (1950) Psychoneurotic Disturbances in Filariasis and their Relief by Removal of Adult Worms or Treatment with Hetrazan. Amer. J. Trop. Med. 30, 895-9. (rez. Trop. Dis. Bull. 48, 488)

- KESSEL, J.F. & MASSAL, EMILE (1962) Control of Bancroftian Filariasis in the Pacific. Bull. World Health Organization 27, 543-54.
- KING (1945) Trop. Dis. Bull. 42, 304. (rez. Trop. Dis. Bull 43, 809-15)
- KRISHNASWAMI, A.K. & RAGHAVAN, N.G.S. (1954) Vectors of Filarial Infections in India and the Far East. Bull. Nat. Soc. India for Malaria & other Mosquito-Borne Dis. 2, 57-70. (rez. Trop. Dis. Bull. 51, 1080)
- KRISHNASWAMI, A.K., PATTANAYAK, S. & RAGHAVAN, N.G.S. (1959) The Susceptibility of *C. fatigans* to Different Densities of *Mf. bancrofti*. Indian J. Malariology 13, 153-7.
- LAING, A.B.G., EDESON, J.F.B. & WHARTON, R.H. (1961) Studies on Filariasis in Malaya: Further Experiments on the Transmission of *B. malayi* and *W. bancrofti*. Ann. Trop. Med. & Parasit. 55, 86-92 (rez. Trop. Dis. Bull. 58, 1165)
- LAMPE, P.H.J. (1950) Study on Filariasis in Surinam. Documenta Neerlandica et Indonesica de Morbis Tropicis, Amsterdam, 2, 193-208. (rez. Trop. Dis. Bull. 49, 68)
- LARTIGUE, J.J. (1964) Le m^élarsonyl potassique dans le traitement de l'onchocercose humaine. Note pr^eliminaire. Constatations apr^es dix mois d'observation. Bull. Soc. Path. Exot. 57, 536-46.
- LAURENCE, B.R. (1960) The Biology of Two Species of Mosquito *Mansonia africana* (Theobald) and *M. uniformis* (Theobald), belonging to the Subgenus *Mansonioides* (Diptera, Culicidae). Bull. Entom. Res. 51, 491-517. (res. Trop. Dis. Bull. 58, 722)
- LAURENCE, B.R. & PESTERS, F.R.N. (1961) The Ability of *Anopheles gambiae* Giles to transmit *B. patei* (Buckley, Nelson & Heisch) J. Trop. Med. & Hyg. 64, 169-71.
- LEVI-CASTILLO, R. (1954) Estudios s^ob^{re} *Culex pipiens quinquefasciatus* en la ciudad de Guayaquil. Morfolog^ía de los machos en razas resistentes y no resistentes, a los insecticidas clorados biometr^ía y t^ecnicas usadas. Rev. Ecuatoriana de Entom. y Parasit. Guayaquil, 2, 7-13. (rez. Trop. Dis. Bull. 53, 908)

- LI, HUEI-HAN (1959) Studies on Filariasis in New China. Chinese Med. J. 78, 148-60. (rez. Trop. Dis. Bull. 56, 861)
- LUBRAN, M. (1949) Estimation of "Hetrazan" in Body Fluids. Nature, Dec. 31, 1135. (rez. Trop. Dis. Bull. 47, 388)
- MANSON-BAHR, P. & MUGGLETON, W. J. (1952) Further Research on Filariasis in Fiji. (A Study of Host-Parasite-Relationship, with special reference to the Status of the Pacific Filaria *W. pacifica*). Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 46, 301-26.
- MANSON-BAHR, P. (1952a) The Clinical Manifestations and Ecology of Pacific Filariasis. Documenta Med. Geograph. et Trop. 4, 193-204. (rez. Trop. Dis. Bull. 50, 231)
- MANSON-BAHR, P. (1952b) The Action of Hetrazan in Pacific Filariasis. J. Trop. Med. & Hyg. 56, 169-73. (rez. Trop. Dis. Bull. 50, 542)
- MANSON-BAHR, P. (1959) The Story of Filaria Bancrofti. A Critical Review. J. Trop. Med. & Hyg. 62, 53-61, 85-94, 106-17, 138-45, 160-73.
- MARKELL, E. K. & KERREST, J. (1955) Treatment of Elephantiasis with Cortisone in French Oceania. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 4, 930-39.
- MARKS, ELIZABETH N. (1951) The Vector of Filariasis in Polynesia: a Change in Nomenclature. Ann Trop. Med. & Parasit. 45, 137-40. (rez. Trop. Dis. Bull. 49, 168)
- MCCARTHY, D. D., SIMPSON, E. & ROBATI, P. (1962) A new filaricidal agent. Report of a trial using Mel W in the Treatment of the non-periodic Type of *W. bancrofti* in Rarotonga, Cook Islands. New Zealand Med. J. 61, 143-7. (rez. Helminth. Abstracts 31, 1910)
- MCGREGOR, J. A., HAWKING, F. & SMITH, D. A. (1952) The Control of Filariasis with Hetrazan. A Field Trial in a Rural Village (Keneba) in the Gambia. Brit. Med. J. Oct. 25, 908-11. (rez. Trop. Dis. Bull. 50, 232)
- MICHAEL, P. (1945) Filariasis: Histopathologic Study. U.S. Nav. Med. Bull. 45, 225-36. (rez. Trop. Dis. Bull. 43, 53)

- MINNING, W. & MCFADZEAN, J. A. (1956) Serological Investigation in an Area of Endemic Filariasis due to *Wuchereria bancrofti* and *Acanthocheilonema perstans* in Gambia, West Africa. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 50, 246-54.
- MONTESTRUC, E. (1948) A propos de l'index filarien à la Martinique (*W. bancrofti*) et de la Lymphangite endémique de pays chauds. Bull. Soc. Path. Exot. 41, 372-3.
- NAIR, C. P. & RAY, A. P. (1959) "Simazin" as a Weed Killer against *Pistia stratiotes*. Bull. Nat. Soc. India for Malaria & other Mosquito Borne Dis. 7, 65-6. (rez. Trop. Dis. Bull. 57, 619)
- NAIR, C. P., ROY, R. & JOSEPH, C. (1960) Filariasis in Kerala State. VI. *Filaria* Survey of Fort Cochin Municipality. Indian J. Malariology 14, 223-31.
- NAUCK, E. G. (1962) Lehrbuch der Tropenkrankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- NELSON, G. S. & HEISCH, R. B. (1957) *Microfilariae* like those of *W. malayi* in Dogs and Cats in East Africa. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 51, 90.
- NELSON, G. S. (1959) The Identification of Infective Larvae in Mosquitoes: with a Note on the Species found in "Wild" Mosquitoes on the Kenya Coast. J. Helminthology 33, 233-56.
- NELSON, G. S., HEISCH, R. B. & FURLONG, M. (1962) Studies in Filariasis in East Africa II. Filarial Infections in Man, Animals and Mosquitoes on the Kenya Coast. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 56, 203-17.
- NELSON, G. S. (1963) Are Bed-bugs Vectors of Filariasis? Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 57, 149-50.
- NEVES, H. de A. & SCAFF, L. M. (1952) *Microfilaremia congenita*, Rev. Brasileira Malariologia 4, 415-25. (rez. Trop. Dis. Bull. 50, 1158)
- NEVES, H. de A. (1954) Da pesquisa de microfilárias de *W. bancrofti* pela escarificação da pele. Rev. Brasileira Malariologia 6, 365-6. (rez. Trop. Dis. Bull. 53, 86)

- NEVES, H. de A. & SCAFF, L. M. (1954) Comprovação da microfilaremia congênita da *W. bancrofti*. Rev. Brasileira Malariologia 6, 283-4. (rez. Trop. Dis. Bull. 53, 632)
- NEWTON, W. L. & PRATT, I. (1945) Experiments to determine whether Infective Larvae of *W. bancrofti* can migrate from the Abdomen of the Mosquito Intermediate Host. J. Parasitology 31, 266-8.
- OJHA, K. N. (1956) Effect of Oral Sodium Fluoride Therapy in Cases of Filariasis and its Effects on the Serum Calcium Level. Preliminary Report. Indian J. Med. Sci. 10, 619-24. (rez. Trop. Dis. Bull. 54, 70)
- OMORI, N. (1958) Experimental Studies on the Role of the House Mosquito, *Culex pipiens pallens* in the Transmission of Bancroftian Filariasis. 3.) Duration of Life of Filariasis in Mosquitoes exposed to Winter Temperature. Yokohama Med. Bull. 9, 382-90. (rez. Trop. Dis. Bull. 56, 1264)
- OMORI, N. (1962a) Experimental Studies on the Role of the House Mosquito *C. p. pallens* in the Transmission of Bancroftian Filariasis. 6.) Effects of Short-Term Exposure to Low Temperature on the Survival of Filariae in Mosquitoes. Endem. Dis. Bull. Nagasaki Univ. 4, 1-9. (rez. Trop. Dis. Bull. 60, 148)
- OMORI, N. (1962b) A Review on the Role of Mosquitoes in the Transmission of Malayan and Bancroftian Filariasis in Japan. Bull. World Health Organization 27, 585-94).
- OTTO, G. F., JACHOWSKI, L. A., Jr. & WHARTON, J. D. (1953) Filariasis in American Samoa III. Studies on Chemotherapy against the Non-periodic Form of *Wuchereria bancrofti*. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 2, 495-516. (rez. Trop. Dis. Bull. 50, 832)
- PATEL, T. B. & PARANJPEY, P. D. (1958) Observation on Mass therapy with Diethylcarbamazine (Hetrazan) for Filarial Control in Bombay State. Indian J. Malariology 12, 171-82.
- PATTANAYAK, S. & RAGHAVAN, N. G. S. (1956) Microfilariae in Domestic Cats in India. Bull. Nat. Soc. India for Malaria & other Mosquito-Borne Dis. 4, 214-15. (rez. Trop. Dis. Bull. 54, 730)

- PIEKARSKI, G. (1954) Lehrbuch der Parasitologie unter besonderer Berücksichtigung der Parasiten des Menschen. Springer 1954.
- PINTO, A.R. & DE ALMEIDA, C.L. (1947) Contribuição para o estudo das filariases da Guiné Portuguesa. An. Inst. Med. Trop. 4, 59-89. (rez. Trop. Dis. Bull. 45, 1101)
- RACHOU, R.G. & DEANE, L.M. (1954a) Filarioses humanas no Brasil. Conhecimento atual de sua distribuição geográfica e transmissão. Rev. Brasileira Malariologia 6, 377-87. (rez. Trop. Dis. Bull. 53, 85)
- RACHOU, R.G., DEANE, L.M., DAMASCENO, R.G. & LIMA, M.M. (1954b) Relação entre a microfilaremia horária da Wuchereria bancrofti e a frequência domiciliária horária da Culex fatigans no norte e no sul do Brasil. Rev. Brasileira Malariologia 6, 205-18. (rez. Trop. Dis. Bull. 53, 632)
- RACHOU, R.G., LIMA, M.M., FERREIRA NETO, J.A. & MARTIN, C.M. (1955) Inquérito epidemiológico de filariose bancroftiana em uma localidade de Santa Catarina como fase preliminar de uma prova profilática. Constatação de transmissão extra-domiciliária por um novo vector, Aedes scapularis. Rev. Brasileira Malariologia 7, 51-70. (rez. Trop. Dis. Bull. 53, 1035)
- RACHOU, R.G. (1956) Transmissores da filariose bancroftiana no Brasil. Rev. Brasileira Malariologia 8, 267-79. (rez. Trop. Dis. Bull. 55, 76)
- RACHOU, R.G. (1957) Distribuição geográfica das filarioses humanas no Brasil. Rev. Brasileira Malariologia 9, 79-100. (rez. Trop. Dis. Bull. 56, 338)
- RACHOU, R.G., MOURA LIMA, M., MEMORIA, J.M.P., NETO, J.A.F. & AZAMBUJA, C. E.A. (1957) Quantidade de sangue ingerido pelo Culex pipiens fatigans. Rev. Brasileira Malariologia 9, 505-9. (rez. Trop. Dis. Bull. 56, 469)
- RACHOU, R.G. & SCAFF, L.M. (1958a) Redução da microfilaremia de W. bancrofti com Hetrazan em esquemas de tratamento de duração variável. Rev. Brasileira Malariologia 10, 303-26. (rez. Trop. Dis. Bull. 56, 1169)

- RACHOU, R.G. & FERREIRA, M.O. (1958b) Nota preliminar sobre o controle quimioterapico da filariose bancroftiana em uma localidade do Sul do Brasil. Rev. Brasileira Malariologia 10, 391-6. (rez. Trop. Dis. Bull. 57,395)
- RACHOU, R.G. (1960) Conceito e Programa de profilaxia a filariose 12,11-39. (rez. Trop. Dis. Bull. 59,590)
- RAGHAVAN, N.G.S. & KRISHNAN, K.S. (1949a) A Note on Experimental Infections of *Mf.malayi* Brug in *C.fatigans* and *A.stephensi*. (Type). Indian J. Malariology 3,249-52.
- RAGHAVAN, N.G.S. & KRISHNAN, K.S. (1949b) Some Observations on the Prevalence of Malaria and Filariasis in Sri Harikotta Island, Nellore, Madras Presidency. Indian J. Malariology 3,39-56. (rez. Trop. Dis. Bull. 47,1110)
- RAGHAVAN, N.G.S., NAIR, C.P. & KRISHNAN, K.S. (1958) Filariasis in Travancore-Cochin (Kerala State) Part III. Hill-Tribe Settlements in Quilon and Trivandrum Districts. Indian J. Malariology 12,183-93.
- RAGHAVAN, N.G.S., NAIR, C.P. & ROY, R.G. (1960) Experimental Infections of *C.fatigans* to Low Microfilarial Level. Bull. Nat. Soc. India for Malaria & other Mosquito-Borne Dis. 8,99-103. (rez. Trop. Dis. Bull. 58,615)
- RAICH, R.A. & GLEASON, D.F. (1959) Pulmonary Symptoms and Eosinophilia due to Filariasis. Tubercle 40,462.5, (rez. Trop. Dis. Bull. 57,503)
- RAJAGOPALAN, N., VEDAMANICKAM, J.C. & RAGHUPATHI RAMAMI, S. (1954) Development of Resistance to BHC by *C.fatigans* in the Course of a Larva Control Programme. Bull. Nat. Soc. India for Malaria & other Mosquito-Borne Dis. 2,211-13. (rez. Trop. Dis. Bull. 52,286)
- RAMACHANDRAN, C.P., WHARTON, R.H., DUNN, F.L. & KERSHAW, W.E. (1963) *Aedes (Finlaya) togoi* Theobald, a Useful Laboratory Vector in Studies of Filariasis. Ann. Trop. Med. & Parasit. 57, 443-5.
- RAMAKRISHNAN, S.P., DALIP SINGH & RAGHAVAN, N.G.S. (1963) The course of mite-induced infection of *Litomosoides carinii* in albino-rats treated with diethylcarbamazine. Absence of any evidence of effect on adult worms. Indian J. Malariology 17,7-13.

- REID, J.A. (1953) Transmission of Filariasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 47, 84.
- REID, J.A., WILSON, T. & GANAPATHIPILLAI, A. (1962) Studies in Malaya: the Mosquito Vectors of Periodic B. malayi in North-West Malaya. Ann. Trop. Med. & Parasit. 56, 323-36.
- RIDLEY, D.S. (1956) The Complement-Fixation Test in Filariasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 50, 255-7.
- RIFKIN, H. & THOMPSON, K.J. (1945) Structural Changes in Early Filariasis. Arch. Pathology 40, 220-24. (rez. Trop. Dis. Bull. 43, 353)
- RODHAIN, J. (1949) Considérations sur le rôle des microfilaires dans la pathogénie des filarioses. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop. 29, 177-90. (rez. Trop. Dis. Bull. 47, 61)
- ROMITI, C. (1956) The Primary Aspect of the Disease Syndrome of Bancroftian Filariasis in British Guiana. West Indian Med. J. 5, 113-19. (rez. Trop. Dis. Bull. 54, 68)
- ROSEN, L. (1955) Observations on the Epidemiology of Human Filariasis in French Oceania. Amer. J. Hyg. 61, 219-48. (rez. Trop. Dis. Bull. 52, 1112)
- ROSENBLATT, P., BEAVER, P.C. & ORIHEL, T.C. (1962) A Filarial Infection apparently acquired in New York City. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 11, 641-5.
- ROY, R.G., NAIR, C.P. & RAGHAVAN, N.G.S. (1960) Effect of Different Microfilarial Levels in Vertebrate Hosts on Experimental Infection in Mosquitoes. Bull. Nat. Soc. India for Malaria & other Mosquito-Borne Dis. 8, 95-8. (rez. Trop. Dis. Bull. 58, 614)
- ROZEBOOM, L.E. & GILFORD, BARBARA, N. (1954) The Genetic Relationship of Aedes pseudoscutellaris Theobald and Aedes polynesiensis Marks (Diptera: Culicidae). Amer. J. Hyg. 60, 117-34. (rez. Trop. Dis. Bull. 52, 184)
- ROZEBOOM, L.E. & CABRERA, B.D. (1956) Filariasis in the Philippine Islands. Amer. J. Hyg. 63, 140-49. (rez. Trop. Dis. Bull. 53, 1155)

- ROZEBOOM, L.E. & CABRERA, B.D. (1963) Transmission of Filariasis in the Philippine Islands by *Anopheles minimus flavirostris* Ludlow. *Nature* 200, 915. (rez. Trop. Dis. Bull. 61,421)
- SANTIAGO-STEVENSON, D., OLIVER GONZALEZ, J. & HEWITT, R.J. (1947) Treatment of Filariasis bancrofti with 1-Diethylcarbamy-4-methylpiperazine Hydrochloride. ("Hetrazan"). *J. Amer. Med. Ass.* 135,708-12. (rez. Trop. Dis. Bull. 45,353)
- SAPHIR, W. (1945) Filariasis: Early Clinical Manifestations. An Analysis of 35 Cases. *J. Amer. Med. Ass.* 128,1142-4. (rez. Trop. Dis. Bull. 43,54)
- SASA, M., HAYASHI, L., KANO, R., SATO, K., KOMINE, J. & ISHII, S. (1952) Studies on Filariasis due to *W. malayi* (Brug, 1927) discovered from Hachifo-Koshima, Island, Japan, *Japanese J. Exper. Med.* 22,357-90. (rez. Trop. Dis. Bull. 50,741)
- SASA, M., HAYASHI, S., SATO, K., IKESHOJI, T. & TANAKA, H. (1959a) A Review of Field Experiments in the Control of Bancroftian and Malayan Filariasis in Japan, 1958. *Japanese J. Exper. Med.* 29,369-405. (rez. Trop. Dis. Bull. 57,507)
- SASA, M. et al. (1959b) Studies on the Control of *W. bancrofti* Infection in Amami Oshima Island. *Japanese J. Parasit.* 8,872-9. (rez. Trop. Dis. Bull. 57,735)
- SASA, M. (1963) Pilot Experiments in the Control of Bancroftian Filariasis in Japan and Ryukyu. *Bull. World Health Organization* 28,437-54.
- SASA, M., OSHIMA, T., SATO, K., MITSUI, G., SUGATA, F., NISHII, S., YAMAMOTO, H., TADA, I. & MOTOI, E. (1963) Studies on Epidemiology and Control of Filariasis: Observations on the Carriers of *W. bancrofti* in the Amami Islands with special reference to the Effects and Side-Reactions of Diethylcarbazine. *Japanese J. Exper. Med.* 33,213-43. (rez. Trop. Dis. Bull. 61,945)
- SCHLOSSER, R.J. (1949) Photomicrographs of the Developing Larvae of *W. bancrofti* in a Mosquito Host of the South Pacific Area. *Amer. J. Trop. Med.* 29,739-45. (rez. Trop. Dis. Bull. 47,386)
- SEN GUPTA, C.P., CHATTERJEE, S.N., MUKHERJEE, A.M. & MITRA, N.K. (1963) Filarial Granuloma of the Breast. *Calcutta Med. J.* 60, 221-5. (rez. Trop. Dis. Bull. 61,512)

- SMITH, A. (1955) The Transmission of Bancroftian Filariasis on Ukara Island, Tanganyika. Bull. Entom. Res. 46, 419-30, 437-44, 495-504, 505-15. (rez. Trop. Dis. Bull. 53, 466)
- South Pacific Commission, Noumea, New Caledonia (1954) Mosquito-Borne Diseases. Filariasis. *W. bancrofti* from New Caledonia in relation to certain scutellaris group Mosquitoes. (Backhouse, T.C. & Woodhill, A.R.) Technical Information Circular No. 11. (rez. Trop. Dis. Bull. 52, 561)
- SOUTH PACIFIC COMMISSION, Noumea, New Caledonia (1956) Mosquito-Borne Diseases: Filariasis. Studies on Filariasis in New Caledonia. (Iyengar, M.O.T. & Menon, M.A.N.) Technical Information Circular No. 15. (rez. Trop. Dis. Bull. 53, 1463)
- SOUTH PACIFIC COMMISSION, Noumea, New Caledonia (1957a) Report of an Investigation on Filariasis in the Berau Region (Inanwatan District, North-West New Guinea) Technical Paper No. 105. (rez. Trop. Dis. Bull. 54, 1214)
- SOUTH PACIFIC COMMISSION, Noumea, New Caledonia (1957b) Enquête épidémiologique et entomologique sur la filariase de Bancroft en Nouvelle-Calédonie et Dépendances. (Lacour, M. & Rageau, J.) Technical Paper No. 110. (rez. Trop. Dis. Bull. 55, 794)
- SOUTH PACIFIC COMMISSION, Noumea, New Caledonia (1958) Filariasis in Netherlands New Guinea. (Iyengar, M.O.T.) Technical Information Circular No. 34. (rez. Trop. Dis. Bull. 56, 1166)
- SUBRAMANIAM, H. & TAMPL, M.R.V. (1958) Notes on the Seasonal Variations in the Density of *C. fatigans* and Filarial Infections in them in Mangalore Town, Madras State. Indian J. Malariology 12, 77-88.
- SYMES, C.E. (1959) Observations on the Natural History of Human Filariasis in Fiji. A Report of the Secretary of State for the Colonies on Investigations conducted over the Period 1954-1956. (rez. Trop. Dis. Bull. 57, 60)
- TANABE, N. (1959) Immuno-Serological Studies of Filariasis III. Cutaneous Reaction and Precipitation Test with Wuchereria Antigen and Evidence of Antigenicity of Urine from Filariasis Patients. Endem. Dis. Bull. Nagasaki Univ. 4, 48-50. (rez. Trop. Dis. Bull. 57, 733)

- THOMPSON, K.J., RIFKIN, H. & ZARROW, M. (1945) Early Filariasis in Young Soldiers. Clinical and Pathologic Analysis. J. Amer. Med. Ass. 129, 1074-9. (rez. Trop. Dis. Bull. 43, 468)
- THOORIS, G.C., HEULS, J., KESSEL, J.K., L'HOIRY, & BAMBRIDGE, B. (1956) Etude sur les méthodes de diagnostic et de traitement de la filariose à *W.bancrofti* en Océanie française. Bull. Soc. Path. Exot. 49, 1138-57.
- TRISTAN, M., DODIN, A. & BRYGOO, E.R. (1963) L'endémie filarienne dans l'armée malgache. Rev. Internat. Services de Santé des Armées, Liège, 36, 545-56. (rez. Trop. Dis. Bull. 61, 510)
- TURNER, L.H. & EDESON, J.F.B. (1957) Studies on Filariasis in Malaya: The Periodicity of the Microfilariae of *W.malayi*. Ann. Trop. Med. & Parasit. 51, 271-7. (res. Trop. Dis. Bull. 55, 293)
- TURNER, L.H. (1959a) Studies on Filariasis in Malaya: the Clinical Features of Filariasis due to *W.malayi*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 53, 154-69.
- TURNER, L.H. (1959b) Studies of Filariasis in Malaya: Treatment of *W.malayi* Filariasis with Diethylcarbamazine in Single Daily Doses. Ann. Trop. Med. & Parasit. 53, 180-88. (rez. Trop. Dis. Bull. 57, 157)
- TURNER, L.H. & SODHY, L.S. (1959) Studies on Filariasis in Malaya: A Trial Mass Treatment of *Wuchereria malayi* Filariasis with Single Daily Doses of Diethylcarbamazine. Ann. Trop. Med. & Parasit. 53, 268-73. (rez. Trop. Dis. Bull. 57, 504)
- VAN DEN ASSEM, J. & METSELAAR, D. (1958) Host Plants and Breeding-Places of *Mansonia (Mansonioides) uniformis* in Netherlands New Guinea. Trop. & Geograph. Med. 10, 51-5.
- VAN DIJK, W.J.O.M. (1958) Transmission of *W.bancrofti* in Netherlands New-Guinea. Trop. & Geograph. Med. 10, 21-33.
- VAN DIJK, W.J.O.M. (1961) Mass Treatment of *W.bancrofti* Filariasis with Diethylcarbamazine. A Trial of Inanwatan, Western New Guinea. Trop. & Geograph. Med. 13, 143-59.
- VAN DIJK, W.J.O.M. (1963) The Action of Mel W against *W.bancrofti*. Trop. & Geograph. Med. 15, 29-37.
- WANG, CHUNG-TANG; LIN, CH'ING-LEI & CH'EN, WEN-HSIAO (1958) The Mechanism of Microfilarial Periodicity. Chinese Med. J. 77, 129-35. (rez. Trop. Dis. Bull. 56, 339)

- WARTMANN, W.B. (1947) Filariasis in American Armed Forces in World War II. *Medicine* 26, 333-94. (rez. Trop. Dis. Bull. 45, 1020)
- WHARTON, D.R.A. & STELMA, T. (1946) Comparative Cutaneous Tests for Filariasis with Antigens of Different Dilutions. *J. Infect. Dis.* 78, 49-59. (rez. Trop. Dis. Bull. 43, 1054)
- WHARTON, R.H. (1957a) Studies on Filariasis in Malaya: Observations on the Development of *W. malayi* in *Mansonia longipalpis*. *Ann. Trop. Med. & Parasit.* 51, 278-96. (rez. Trop. Dis. Bull. 55, 294)
- WHARTON, R.H. (1957b) Studies on Filariasis in Malaya: The Efficiency of *Mansonia longipalpis* as an Experimental Vector of *W. malayi*. *Ann. Trop. Med. & Parasit.* 51, 422-39. (rez. Trop. Dis. Bull. 55, 795)
- WHARTON, R.H. & SANTA MARIA, F.L. (1958) Studies on Filariasis in Malaya: The Effect of Residual Insecticides on *Mansonia longipalpis*. *Ann. Trop. Med. & Parasit.* 52, 93-102. (rez. Trop. Dis. Bull. 55, 923)
- WHARTON, R.H. (1960) Studies on Filariasis in Malaya: Field and Laboratory Investigations on the Vectors of a Rural Strain of *W. bancrofti*. *Ann. Trop. Med. & Parasit.* 54, 78-91. (rez. Trop. Dis. Bull. 58, 347)
- WHARTON, R.H. & OMAR, A.H.B. (1962) Failure of *W. bancrofti* and *B. malayi* to develop in the Tropical Bed-bug *Cimex Hemipterus*. *Ann. Trop. Med. & Parasit.* 56, 188-90.
- WHARTON, R.H. (1962) The Biology of *Mansonia* Mosquitoes in relation to the Transmission of Filariasis in Malaya. *Bull. Inst. Med. Res. Fed. Malaya* No. 11. (rez. Trop. Dis. Bull. 60, 964)
- WILSON, T. (1950) Hetrazan in the Treatment of Filariasis due to *Wuchereria malayi*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 44, 49-66;
- WILSON, T., EDESON, J.F.B., WHARTON, R.H., REID, J.A., TURNER, L.H. & LAING, A.B.G. (1958) The Occurrence of Two Forms of *W. malayi* in Man. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 52, 480-81).
- WILSON, T. (1961) Filariasis in Malaya—a General Review. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 55, 107-29, 130-34.
- WU, CHIA-CHU (1959) A Report on Filariasis and its Mosquito Vectors in Wuchang, Hupeh province. *Acta Microbiologica Sinica* 7, 16-24. (rez. Trop. Dis. Bull. 57, 156)
- YUCEL, A. & DESCHIENS, R. (1960) Dépistage d'un foyer de filariose à *W. bancrofti* en Turquie Orientale. *Bull. Soc. Path. Exot.* 53, 885-91.

Lebenslauf

Am 29. September 1932 wurde ich, Elisabeth Ising, als Kind des Ingenieurs Karl Ising und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schroeder, in Berlin geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und einer Privatschule, kam ich am 1. Juni 1945 auf die Anna-Magdalena-Bach-Schule in Berlin-Pankow, an der ich am 8. und 9. Juni 1951 die Reifeprüfung bestand. Zunächst ging ich dann auf das Dolmetscherseminar der Stadt Berlin, an dem ich am 30. Januar 1953 die Dolmetscherprüfung für Russisch ablegte.

Am 30.10.1953 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität-Berlin immatrikuliert und bestand dort am 10.11.1956 das Physikum. Seit dem Sommersemester 1958 studierte ich in Tübingen und legte hier am 29.6.1960 das Medizinische Staatsexamen ab. Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich im Kreikrankenhaus Rottweil und in den Städtischen Krankenanstalten in Itzehoe. Nach der Erlangung der Approbation am 1.2.1963 trat ich eine Stellung als Assistenzärztin im Tropenheim-Paul Lechler-Krankenhaus in Tübingen an, wo ich bis zum 1.11.1964 tätig war. Nachdem ich aus familiären Gründen zwei Jahre ausgesetzt hatte, begann ich am 1.1.67 an der Ev. Diakonissenanstalt in Schwäbisch Hall als Ärztin zu arbeiten.

